ACADEMIE de PARIS
UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS-MALADES

ANNEE
1973

THESE

N° 32

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Yves RENONDEAU
né le 15 juin 1941 à VANNES (56)
Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

ETUDE DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ LES ENFANTS DE PETIT POIDS

Président : M. P. SATGE, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

ACADEMIE de PARIS
UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS-MALADES

ANNEE
1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Yves RENONDEAU

né le 15 juin 1941 à VANNES (56)

Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

ETUDE DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ LES ENFANTS DE PETIT POIDS

Président : M. P. SATGE, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aux Miens

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Pierre SATGE

Chef de service du Centre des Prématurés de l'Institut de Puériculture de Paris.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions de trouver ici l'honneur de notre profond respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552718_0012

A Monsieur le Docteur COLIN

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine.

Directeur du Laboratoire de Biologie du Centre de Prématurés de l'Institut de Puériculture de Paris.

Qui a inspiré et guidé avec bienveillance ce travail réalisé dans le Laboratoire de l'Institut de Puériculture.

En hommage de notre respectueuse gratitude.

Nous remercions Madame le Docteur GOUJARD

Pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée.

INTRODUCTION

Il était classique d'admettre que le nouveau-né était incapable de synthétiser ses propres anti-corps. Les immunoglobulines détectées à la naissance étaient considérées comme transmises par la mère durant la vie foetale.

En fait, bien que présentant dans certains cas un état d'inertie immunitaire, le foetus, et à fortiori le nouveau-né, ne peuvent être considérés dénués de toute capacité de synthèse d'immunoglobulines.

Dans ce travail,après une étude théorique des immunoglobulines, nous envisagerons l'immunité passive reflétée par les IgG, seules capables de traverser le placenta.

Nous étudierons ensuite les possibilités d'une immunisation active constatée chez le foetus et le nouveau-né, témoignant d'un réel état immuno-compétent. Dans certains cas, cette immunisation est déclanchée par une infection intra-utérine comme nous le verrons.

On ne recueille que peu de données dans la littérature sur les taux d'immunoglobulines au cours des premières semaines de vie. Les normes sont mal connues chez l'enfant de petit poids. C''est pourquoi nptre principal souci a été d'essayer de préciser ces normes.

Nous discuterons également le problème de l'utilité des dosages des Immunoglobulines dans le cadre de l'infection, qu'elle soit déclarée, ou seulement suspectée.

Nos documents personnels concernant les Immunoglobulines de l'enfant de petit poids : prématuré, dysmature à terme,ou prématuré et dysmature.

Notre plan est le suivant :

- HISTORIQUE
  - Généralités sur les Immunoglobulines
  - Immunité passive
  - Capacités immunitaires du foetus et du nouveau-né
  - Constantes du nouveau-né à terme et du prématuré
  - Relations entre immunisation et infection.
- MATERIEL D'ETUDE
- TECHNIQUE
- RESULTATS
  - Chez l'enfant de petit poids, normal.
- DISCUSSION DES RESULTATS
- RESULTATS ET DISCUSSION chez les enfants suspects d'infection.
- RESULTATS ET DISCUSSION chez les enfants infectés.
- CONCLUSIONS.

GENERALITES

STRUCTURE, ACTIVITE BIOLOGIQUE ET CARACTERISTIQUES DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES (21)

DEFINITIONS ET NOMENCLATURE

Les immunoglobulines peuvent être définies comme un ensemble de molécules, de structure voisine, dont le caractère essentiel est d'être pourvues d'une activité anticorps. Synthétisées dans un organisme après l'introduction d'une substance appelée antigène, elles ont la propriété de réagir spécifiquement avec lui, lorsque cet antigène est réintroduit dans l'organisme.

Les immunoglobulines débordent largement le cadre des gamma-globulines qui leur était primitivement conféré. En effet, l'immuno-électrophorèse permet de constater qu'elles traversent la zone des bêta-globulines, et atteignent les alpha-2. Ainsi GRABAR a redéfini les gamma-globulines dans un sens immuno-chimique, en ne considérant que la ligne de précipitation continue qu'elles donnent en présence d'un anti-sérum spécifique.

Diverses épreuves, au premier rang desquelles l'immuno-électrophorèse, ont ainsi permis de classer les immunoglobulines en trois grands groupes :

- les Ig G, anciennes gamma-globulines
- les Ig A, anciennes bêta-2-A-globulines
- les Ig M, anciennes bêta-2-M-globulines.

Puis ont été décrits deux autres groupes, mineurs par rapport aux précédents :

- les Ig D;
- les Ig E.

Ces cinq classes d'immunoglobulines humaines sont définies par leurs chaînes lourdes, et sont identifiées par des anti-sérums spécifiques.

STRUCTURES COMMUNES A TOUTES LES VARIETES D'IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines ont en commun une structure tétrapolypeptidique. Elles sont constituées de l'union de deux chaînes légères et deux chaînes lourdes.

Les chaînes légères, de poids moléculaire : 22.000, peuvent être de deux types : kappa, ou lambda, et sont identiques pour une même immunoglobuline. Les chaînes lourdes dont le poids moléculaire varie de 53 000 à 75 000, peuvent être de cinq types : gamma, alpha, mu, delta, epsilon. Le type de chaîne lourde définit la classe à laquelle appartiennent les immunoglobulines. Ainsi les Ig G ont deux chaînes gamma, les Ig A, deux chaînes alpha, les Ig M, deux chaînes mu.

Ces diverses classes d'immunoglobulines reflètent les caractères isotypiques communs à tous les individus d'une même espèce. Inversement, elles marquent les caractères allotypiques, spécifiques de chaque individu, illustrant le polymorphisme génétique noté chez les individus d'une même espèce. Quant aux caractères idiotypiques, ils reflètent la structure primaire, et la conformation moléculaire spécifique d'une immunoglobuline donnée.

CARACTERISTIQUES PRINCIPALES DES DIVERSES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

Les Ig G

Elles forment la majeure partie des anticorps circulants. Leur poids moléculaire est de 150 000. Relativement pauvres en glucides, leur durée de vie est la plus longue, et leur taux de synthèse est le plus élevé. Leur taux moyen est de 12g/l chez l'adulte, avec des variations normales de 7 à 17g/l. On les divise en quatre sous-groupes; elles traversent le placenta, sauf, semble-t-il, les Ig G 2.

Les Ig A

Leur poids moléculaire varie de 174 000 à 400 000, leur constante de sédimentation varie entre 7 S et 13 S. Leur taux sérique est faible, 2,5 g/l en moyenne.

Elles sont surtout en fait retrouvées dans toutes les sécrétions, où elles se présentent sous une forme polymérisée, 2 molécules d'Ig A étant unies par une pièces de transport. Elles ne traversent pas la barrière placentaire.

Les Ig M

Elles se différencient des deux classes précédentes par un poids moléculaire voisin du million, avec une constante de sédimentation de 19 S. Leur taux sérique est faible, 1,2 g/l chez l'adulte, en moyenne. La 1/2 vie est courte, identique à celle des Ig A (5 - 6 jours), mais le taux de synthèse journalier est beaucoup plus faible (4 mg/kg/j, au lieu de 21 mg/kg/j). A l'inverse des Ig A elles ne sont pas présentes dans les sécrétions exocrines. Enfin, elles ne traversent pas le placenta.

Les autres variétés d'immunoglobulines ne seront pas envisagées, seules nous intéressant dans cette étude les trois classes principales.

ETUDE DETAILLEE DES Ig G

I°) - STRUCTURE GENERALE

EDELMAN, en 1969, étudiant les globulines myélomateuses, identifie la structure exacte de leurs chaînes polypeptidiques. La structure générale d'une molécule d'Ig G a été déterminée par l'action conjuguée d'une protéolyse partielle (papaïne, pepsine, trypsine, bromure de cyanogène) et d'une scission réductrice des ponts di-sulfures S-S.

Une réduction légère, puis poussée, combinée d'une alkylation, permet d'obtenir 4 fragments correspondant aux 4 chaînes, soit deux chaînes lourdes et deux chaînes légères.

La molécule d'Ig G peut être, d'autre part, fragmentée en trois parties par la papaïne activée :

- un fragment cristallisable ou Fc,
- et deux fragments identiques qui ont chacun le pouvoir de s'unir avec l'antigène ou Fab.

Dans un second temps, le fragment Fab, par réduction, alkylation et filtration, peut être divisé en deux parties : une chaîne légère et un fragment de chaîne lourde, Fd.

Ainsi, en coordonnant ces deux types de fragmentation, il apparaît que :

- Fab. correspond à une chaîne légère, et à environ la moitié d'une chaîne lourde;
- Fc. correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes de chaîne lourde.

Grâce au microscope électronique, on a pu photographier la structure réelle d'une molécule d'Ig G. Celle-ci à la forme d'un "Y" dont le fragment Fc forme la base, et dont les deux branches sont formées par les fragments Fab. Cf. Page 7.

II°) STRUCTURE DES CHAINES D'Ig G

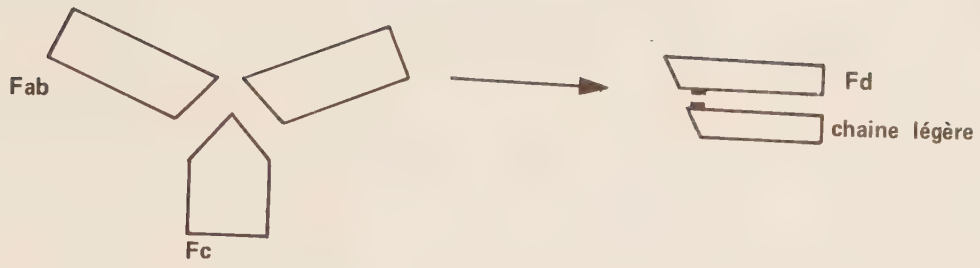
1°) Aspect général

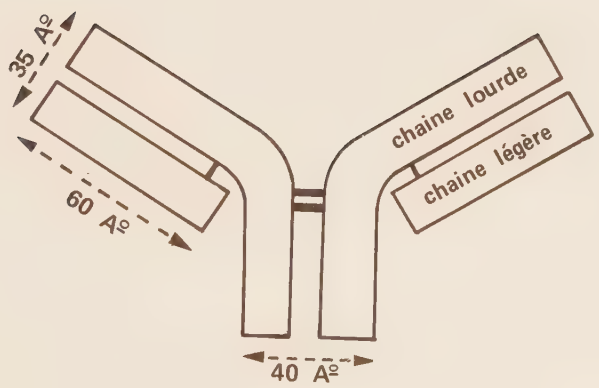
La réduction et l'alkylation de la molécule d'Ig G donnent, par rupture des ponts di-sulfures:

a) deux chaînes légères de poids moléculaire 22000, qui peuvent être de deux variétés, mais identiques sur la même molécule d'Ig G :

- les chaînes Kappa, qui sont les plus nombreuses (65%)
- les chaînes lambda (35%)

b) deux chaînes lourdes, spécifiques de chaque type d'immunoglobulines, de type gamma ici, dont le poids moléculaire est de 53 000.


Fab
Fc
Fd
chaine légère


35 Aº
60 Aº
chaine lourde
chaine légère
40 Aº

Chaque chaîne comporte une extrémité amino-terminale, et une extrémité carbo-terminale.

Chaque chaîne légère est unie, au niveau de l'extrémité c terminale; à une chaîne lourde par un pont di-sulfure. Les deux chaînes lourdes sont unies, au niveau de la partie médiane, par un ou plusieurs ponts di-sulfures.

2°) Structure précise de chaque chaîne

Un élément fondamental a été précisé :

Il existe pour chaque chaîne une partie de structure constante, ou segment C, et une partie de structure variable, ou segment V.

a) Les chaînes légères

De deux types (kappa ou lambda) elles se divisent en deux parties :

- un segment V variable de 108 acides aminés,
- un segment C constant de 106 acides aminés.

b) Les chaînes lourdes

Elles sont formées de 440 à 446 acides aminés.

L'hydrolyse par la papaïne scinde une chaîne lourde en deux moitiés :

- une partie constante formant avec son homologue le fragment Fc,
- l'autre partie représente le fragment Fd, subdivisé en deux portions, l'une constante, l'autre variable.

Segment constant

C'est le segment qui porte les caractères isotypiques et allotypiques qui définissent les sous-classes d'Ig G.

Les facteurs Gm sont principalement situés sur le segment Fc.

Enfin, les propriétés spécifiques y sont principalement localisées.

Segment variable :

Il correspond au quart N-terminal, et se situe à la portion du fragment Fab qui constitue le site de fixation de l'antigène.

ETUDE DETAILLEE DES Ig M

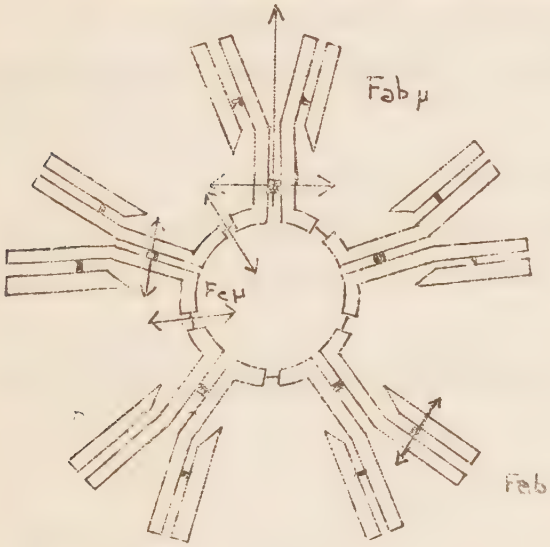
Ces immunoglobulines ne représentent que 3 à 10% des immunoglobulines plasmatiques. En raison de leur poids moléculaire, la plus grande partie se trouve dans le compartiment vasculaire. Elles possèdent une activité anti-corps extrêmement développée, surtout vis-à-vis des hématies et des bactéries. Le type de chaîne lourde qui caractérise cette molécule est de type mu. La spécificité Gm n'est pas retrouvée ici; elle est propre aux Ig G. Les chaînes légères sont de deux types : kappa ou lambda. Enfin, on distingue deux sous-classes d'IgM : les Ig M1 et les Ig M2.

La réponse primaire qui caractérise la réaction d'un organisme neuf lors de la première stimulation par un antigène, est faite d'Ig M essentiellement.

I°) FRACTIONNEMENT DE LA MOLECULE D'IgM

Les méthodes utilisant enzymes protéolytiques et réducteurs ont été appliquées aux Ig M.

a) Après emploi des réducteurs, la molécule d'IgM se présente comme une étoile à cinq branches, faite de sous-unités à quatre chaînes, réunies par des ponts disulfures. Chaque sous-unité est formée de deux chaînes légères L, et de deux chaînes lourdes H, d'antigénicité mu.



Fab pièce Ig M

b) Action des enzymes protéolytiques.

- La papaïne sépare deux types de fragments, très différents par leur taille :

- des fragments Fab mu, au nombre de 10, de poids moléculaire 53 000, formés d'une chaîne légère et d'une partie de chaîne lourde.

- un fragment unique Fc mu 5, composé de dix parties de chaîne lourde réunies. Une réduction douce plus poussée permet d'obtenir cinq fragments Fc mu, formés de parties de chaînes lourdes réunies par ponts S-S.

- La pepsine agit, successivement, en plusieurs endroits, et il en résulte trois types de fragments :

- un premier type de fragment, de grande taille, correspondant à 2 Fab mu réunis;

- ultérieurement, les deux fragments sont séparés, donnant 2 Fab mu monovalents,

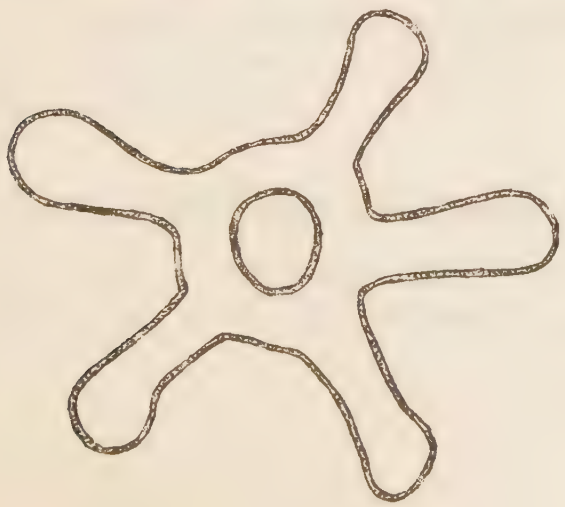
- enfin, la pepsine agit au niveau où les deux types de chaînes se font face, donnant à partir du Fab, un petit fragment Fab IgM où segments de chaînes L et H ne sont réunis que par de fragiles liaisons.

c) Structure primaire

1.- Les chaînes primaires peuvent être de deux types : kappa ou lambda faites de 214 acides aminés; elles ont une portion fixe et une portion variable.

2.- Les chaînes lourdes mu ont été moins étudiées que les chaînes lourdes gamma, mais elles présentent avec elles des analogies certaines, comportant notamment une portion variable faite des 5 premiers acides aminés.

II°) CONFIGURATION DE LA MOLECULE D'Ig M



Au microscope électronique une molécule d'Ig M isolée présente un aspect amiboïde, possédant, à la périphérie, des zones plus denses, correspondant aux cinq sous-unités SVCHAG suppose que ces unités se réunissent en formant un anneau central.

ETUDE DETAILLEE DES Ig A

Ces immunoglobulines se partagent en 2 catégories, les unes sont sériques, les autres sont trouvées dans les sécrétions externes.

1°) Les Ig A sériques

De poids moléculaire 160 000, de constante 7 S, ces immunoglobulines sont formées de 2 chaînes légères, kappa ou lambda, et de 2 chaînes lourdes, de type alpha.

On connaît deux sous-classes d'Ig A :

- les Ig A1 forment la majeure partie (93%)
- les Ig A2 (7%)

2°) Les Ig A sécrétoires

C'est la principale immunoglobuline des sécrétions externes. Elle joue un rôle majeur dans la défense anti-bactérienne; on la retrouve dans les larmes, la salive, les urines, les sécrétions bronchiques et du tractus gastro-intestinales.

Cette molécule 11S, de poids moléculaire 400 000, est formée de deux éléments 7 S réunis par un élément intermédiaire, appelé pièce sécrétoire. Cette pièce est sécrétée par les cellules épithéliales des organes sécréteurs, alors que les Ig A sont sécrétés par les plasmocytes de la muqueuse.

ACTIVITES BIOLOGIQUES DES IMMUNOGLOBULINES (24)

1°) Propriétés biologiques du fragment Fab

C'est lui qui porte la fonction anticorps, fonction où la chaîne lourde joue un rôle majeur.

2°) Propriétés biologiques du fragment Fc

a) Certaines immunoglobulines peuvent fixer le complément; il s'agit des Ig M et des Ig G, à l'exclusion des Ig G4.

b) Il permet le transfert placentaire des Ig G, seules immunoglobulines capables de franchir la barrière placentaire, à l'exclusion des Ig G2. Il s'agit d'un phénomène de transfert actif.

c) Les propriétés métaboliques, telles que distribution intra-vasculaire, demi-vie, sont réglées par la portion constante.

PRINCIPALES PROPRIETES DES Ig G, Ig A, Ig M

	Ig G ou G	Ig A ou A	Ig M ou M
Taux sériques moyens adulte; mg/ml : - moyen	11,7	2,2	1,2
- extrêmes	6,5 - 17	1 - 4	0,5 - 2,2
Constante de sédimentation	7 S	7 S (+ polymères 9) à 17 S)	19 S
Poids moléculaire	155 000	170 000	900 000 (5x180 000)
Glucides totaux en mg/100	2-3	5 - 10	8 - 12
Formule moléculaire	$\gamma_2 \chi_2$ ou $\gamma_2 \lambda_2$	$\alpha_2 \chi_2$ ou $\alpha_2 \lambda_2$	$(\mu_2 \chi_2)5$ ou $(\mu_2 \lambda_2)5$
Allotypes Gm	+	-	-
Inv	+	+	+
Demi-vie en jours	24 (sauf Ig G3)	6	5
Synthèse (mg/kg/jour)	42	21	4
Distribution intra-vasculaire (%)	44	40	70
Sécrétions exocrines		++	
Fixation du C'	+ (sauf Ig G4)		+
Transfert placentaire	+ (sauf Ig G2)		

L'IMMUNITE PASSIVE DU NOUVEAU-NE

LES IMMUNOGLOBULINES TRANSMISES

Seules les Ig G sont transmises de la mère au foetus. Elles représentent la quasi totalité des anticorps que possèdent l'enfant à la naissance. Il s'agit d'un transfert sélectif (BRAMBELL, HEMMING, 20). Les Ig M et les Ig A décelées dans le sang du cordon appartiennent en propre à l'enfant; pour différentes raisons exposées plus loin, elles ne franchissent pas le placenta. Mais comme nous le verrons, il ne s'agit pas d'une simple diffusion trans-placentraire. Cette transmission débute dès le 3è mois de la vie foetale (SCHEIDEGGER, 20). Elle augmente ensuite rapidement et en fin de gestation le foetus a un niveau égal voire supérieur à celui de la mère.

Différents facteurs influencent l'importance de cet apport d'immunoglobulines. Ce sont essentiellement la longueur de la gestation et le niveau d'IgG de la mère.

INFLUENCE DE L'AGE GESTATIONNEL

La longueur de la gestation influence directement le niveau d'Ig G du foetus. HOBBS et DAVIS (15) étudiant les Ig G de 106 prématurés ont montré qu'il existe une relation linéaire entre le logarithme de la concentration d'Ig G et l'âge gestationnel de ces prématurés. Les enfants naissant à un âge gestationnel égal ou inférieur à 32 semaines ont un taux bas, voisin de 4g/l. Le niveau foetal d'Ig G devient identique à celui de la mère entre la 33è et la 37è semaines. La corrélation est beaucoup moins nette si on compare le niveau des Ig G, et le poids de naissance (BERG, 6).

Aussi, une autre donnée est très importante à considérer : le niveau d'Ig G chez la mère. En effet , des études faites chez des enfants de mère hypo ou hyper gamma-globulinémiques, ont montré l'étroite dépendance foeto-maternelle

(SENECAL et BERTON, 20) ZAK et GOOD, BRIDGES (20). Plus le niveau est élevé chez la mère, plus il sera important chez l'enfant.

BERG et NILSSON (7) comparant les taux d'Ig G foetaux et maternels, montrent que le rapport foeto-maternel croît de la 20è à la 35è semaine de façon exponentielle.

ALFORD (2) considère que le capital d'Ig G maternel est plus important à considérer que la longueur de la gestation. En effet, pour cet auteur, le niveau maternel est atteint par le foetus dès la 27è semaine.

Au cours des dernières semaines de la grossesse, le foetus présente fréquemment un chiffre d'Ig G plus élevé que celui de sa mère, jusqu'à une fois et demie dans certain cas.

Inversement, le taux d'Ig G décroît chez la mère (BERG, 7), à mesure que l'on se rapproche du terme.

Plusieurs raisons ont été invoquées pour expliquer cette expansion des Ig G foetaux : certains y voient la preuve d'un transfert placentaire actif (GITLIN) d'autres pensent que les forces de pression exercées au cours de l'accouchement sont responsables de cette ascension des Ig G (cité par ALFORD, 2).

CARACTERE DE CETTE TRANSMISSION D'Ig G

Chez le foetus humain, cette transmission est uniquement placentaire. A l'inverse d'autres mammifères, celui-ci ne reçoit pas d'immuboglobulines par voie digestive. Ce mode de transmission n'intervient, et de façon limitée, que plus tard, lors de l'allaitement maternel.

Le placenta humain, de type hémochorial, n'interpose que 3 couches cellulaires entre les circulations maternelles et foetales. L'augmentation des échanges entre ces deux circulations s'explique assez facilement par les modifications morphologiques que subit le placenta au cours de la gestation.

A mesure que la gestation se poursuit, les couches cellulaires dimunuent d'épaisseur alors que la vascularisation des villosités s'accroît. La perméabilité placentaire est à son maximum lorsque les couches tissulaires sont les plus minces, et la vascularisation plus intense (BERGER, 20).

MECANISME DU TRANSFERT PLACENTAIRE

Le passage exclusif des Ig G de la mère à l'enfant paraît être dû à un mécanisme de type actif. Plusieurs faits plaident en faveur de ce type de transmission.

C'est en vertu d'un tel principe que, pour KHOLER et FARR (5), le foetus en fin de gestation a un taux d'Ig G supérieur à celui de sa mère. Le passage sélectif de ces Ig G n'est pas seulement en rapport avec le poids de leur molécule. En effeit, ainsi que l'a bien montre GITLIN, des molécules de plus faible poids moléculaire, telle l'albumine, la transferrine ne passent dans la circulation foetale qu'à un taux faible. Les Ig A, pratiquement identiques au point de vue poids moléculaire, ne parviennent pas au foetus.

GITLIN et PORTER (20) ont bien mis en évidence quel était le facteur responsable de cette transmission sélective, et active. Des 3 fragments obtenus par scission papaïnique de la molécule d'Ig G, c'est le fragment Fc, composé uniquement de segments de chaînes lourdes, qui porte le site responsable du passage materno-foetal. Le placenta apparaît comme partiellement imperméable aux chaînes légères.

Nous avons vu que les Ig G étaient diviséesen quatre sous-classes. HAY (14) comparant les sous-classes d'Ig G chez la mère et l'enfant, montre que seules les Ig G1, 3 et 4 sont présentesdans les deux sortes d'échantillons à des taux semblables. Les Ig G2 sont trois fois plus élevéeschez la mère.

Le placenta apparaît ainsi sélectionner les variétés d'Ig G transmises. Peut-être pourrait-on avancer que le placenta ne filtre aucune Ig G2 ? Les Ig G2 détectées à un taux faible chez le foetus setaient alors le fait d'une synthèse personnelle.

Le passage des Ig G au niveau du syncitium trophoblastique se fait par pinocytose.

Enfin, un dysfonctionnement placentaire (par infarctus notamment) YEUNG, 20) peut modifier le transfert d'Ig G. C'est ainsi que cet auteur explique les taux faibles d'Ig G constatés par lui chez les dysmatures.

DEVENIR DE CES Ig G TRANSMISES

Les Ig G d'origine maternelle s'abaissent progressivement, suivant une courbe exponentielle, au cours des premières semaines de la vie. Elles concourent ainsi à faire apparaître chez l'enfant une phase d'hypogamma transitoire entre le 3è et le 4è mois.

Ce taux tombe environ à 3 ou 4 g/l; le taux critique en dessous duquel des risques d'infection grave peuvent apparaître, se situe à 2 g/l.

Ce taux minimal est d'autant plus bas que l'enfant présente à la naissance un niveau bas d'Ig G. Ceci se rencontre essentiellement chez les enfants nés prématurément, particulièrement avant la 32è semaine.

HOBBS et DAVIS (15) constatent ainsi que nombre de prématurés nés avant la 32è semaine, et ayant à la naissance un taux de 4 g/l, atteignent au cours des six premiers mois un taux minimal de 1 g/l. Ils en tirent la conclusion que de tels enfants ont besoin d'un apport systématique de gamma-globulines standard. Nous verrons, plus loin, que cette pratique appelle quelques réserves.

Cette chute des immunoglobulines transmises s'explique partiellement par l'expansion des compartiments liquidiens. Elle est surtout le fait de la durée de demi-vie des immunoglobulines.

Cette demi-vie est plus longue chez le jeune nourrisson que chez l'adulte. WIENER (20) donne comme chiffre de demi-vie 30 jours pour les Ig G ayant traversé le placenta.

Enfin, la persistance des immunoglobulines transmises est d'autant plus longue que leur taux initial était plus élevé.

INFLUENCE DE CETTE IMMUNITE PASSIVE SUR LES PROCESSUS D'IMMUNISATION ACTIVE

La protection passive accordée par la mère à son enfant peut se révéler néfaste au cours des premiers mois, lorsque celui-ci développe une synthèse propre d'anti-corps.

En effet, OSBORN et DANCIS (20) ont démontré qu'il existait une concordance entre la quantité d'immunoglobuline transmise et le déficit relatif d'immuno-synthèse du nourrisson. En d'autres termes, plus le taux d'anti-corps transmis est important, moins la réponse du nourrisson à la stimulation antigénique correspondante est forte.

Cet effet inhibiteur des anti-corps transmis sur la synthèse active des immunoglobulines fait discuter les assertions de HOBBS (15) et de YEUNG (28) préconisant l'injection de gamma-globulines chez les prématurés nés avant la 33è semaine et chez les dysmatures. Tout au moins peut-on différer cette pratique tant que le niveau des Ig G est supérieur au niveau critique estimé à environ 2 g/l.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer cette action néfaste. Certains estiment que les anti-corps transmis saturent les sites combinants de l'antigène. D'autre part, les complexes antigène-anticorps formés s'éliminent de façon plus rapide que si l'antigène reste non combiné.

DUBISKY (20) a démontré par ailleurs l'existence d'un système de contrôle rétro-actif de l'immuno-synthèse.

D'autres auteurs dont EICHENWALD (20) et DI SANT'AGNESE, dénient ce phénomène d'interférence néfaste entre immunisation active et immunité passive.

CAPACITES IMMUNITAIRES DU FOETUS ET DU NOUVEAU-NE

I - CONSTATATION A LA NAISSANCE

Les Ig M

Grâce aux techniques de détection fine actuelle, on a pu déceler les Ig M chez la plupart des nouveau-nés normaux, qu'ils soient à terme ou prématurés. Ce fait est d'un grand intérêt immunologique car ces molécules ne peuvent traverser le placenta, et donc ne peuvent provenir que du foetus.

La moyenne des valeurs observées est de 11 mg/100ml pour ALFORD (2). BLAUKENSHIP(8): indique comme valeur moyenne 13 mg/100ml $\pm$ 4,7, DE LEMOS (10) 6,9 mg/100ml + 2 D.S. : 19,2.

A partir de la 30è semaine de gestation les taux paraissent stables, et en dehors d'une stimulation pathologique, on n'observe ensuite que de faibles variations (BERG et NILSON, 7, ALFORD 2). Donc, les chiffres observés ne sont pas en rapport avec l'âge gestationnel, ou le poids de naissance (JONES, 16). Les données sont corroborées par BERG (6) qui, comparant des enfants de faible poids de naissance et des enfants de poids normal, ne constate pas de différences significatives. Cependant, SEVER (25) note qu'il existe une corrélation entre le taux des Ig M à la naissance, et le poids de naissance. Ainsi, cet auteur constate que 87% des enfants de moins de 2000 gr ont des taux initiaux inférieurs à 6 mg %.

LES Ig A

L'enfant normal n'a pas d'Ig A détectables à la naissance. Cependant (ALLANSMITH - 5 -) 2 à 5% d'enfants dont la gestation n'avait été marquée d'aucun incident pathologique, ont des taux détectables d'Ig A à la naissance. D'autres auteurs, tels que VIVELL ou STIEHM (20) concentrant les échantillons avant

l'électrophorèse, trouvent une valeur moyenne de 20 mg/l.

Quant au système Ig A sécrétoire, il n'a pu être décelé dans la salive des nouveau-nés.

LES Ig G

Des Ig G d'origine foetale ont pu être detectés dans le sang du cordon. (MARTENSSON et FUDENBERG, 20). Ces auteurs étudiant le caractère Gm, ont pu établir que de petites quantités d'Ig G étaient fabriquées par le foetus.

Dans un cas d'incompatibilité foeto-maternelle, Gm, FUDENBERG a pu montrer la possibilité d'une synthèse foetale d'Ig G dès le 7è mois. MARTENSSON note qu'il y a une différence entre les taux synthétisés selon qu'il s'agisse du gène Gm (a) ou Gm (b).

II - EVOLUTION

LES Ig M

Durant la phase post-natale, les Ig M croissent rapidement. Pour ALFORD (2), ils atteignent 20% de la valeur adulte vers la 2è - 3è semaine. Ils décroissent ensuite entre le Ier et le 2è mois pour augmenter ensuite rapidement et atteindre des taux adultes à la fin de la première année. Cette décroissance des Ig M à la fin du Ier mois s'explique pour ALLANSMITH(5) par le développement de la synthèse d'Ig G, qui inhibe ainsi la synthèse d'Ig M.

Cette synthèse d'Ig M ne semble pas influencée par le degré de prématurité.

Cependant, BERG (6) constate que les enfants nés avant 33 semaines, développent au cours des premières semaines, des taux d'Ig M inférieurs aux enfants plus matures. S'agit-il d'une capacité de synthèse inférieure ou l'enfant est-il mieux protégé contre les germes ?

LES Ig A

Si, comme nous l'avons vu précédemment, des enfants normaux peuvent présenter des taux décelables d'Ig A à la naissance, la majorité des auteurs s s'accordent à constater la présence d'Ig A à partir de la 2è semaine. ALLANSMITH (5) donne comme date moyenne d'apparition, le 13è jour, les écarts maxima allant du 5è au 23è jour.

ROTHBERG (23) comparant 12 prématurés à des enfants à terme, constate que dans ces deux groupes, les Ig A apparaissent entre le 7è et le 14è jour, et au-delà du 15è jour, constate des taux identiques dans les deux groupes.

Le niveau d'Ig A s'élève ensuite lentement, atteignant le quart de la valeur adulte à la fin de la première année, les valeurs définitives n'étant atteintes que vers 12 ans.

LES Ig G

Comme nous l'avons vu précédemment, une synthèse d'Ig G peut être mise en évidence dès la naissance dans certains cas.

Cependant, chez la majorité des enfants, vu le transfert maternel, cette synthèse d'Ig G est difficile à démontrer. La plupart des auteurs pensent que l'enfant commence à fabriquer des Ig G vers la 2è et la 4è semaines de vie, quoique, comme nous le verrons, il soit capable d'en élaborer durant la vie foetale.

Cette synthèse d'Ig G interfère en se développant avec les Ig M qu'elle inhibe partiellement. Parallèlement le taux des Ig G transmis décroît, l'enfant atteignant un taux minimal d'Ig G entre le 3è et le 5è mois. En effet, nous avons vu que les Ig G transmis pouvaient jouer un rôle défavorable en déprimant la synthèse propre d'Ig G par différents mécanismes.

Le niveau adulte est généralement atteint vers l'âge de 6 à 7 ans.

III - FACTEURS DETERMINANT CETTE SYNTHESE D'ANTICORPS

La synthèse des immuno-globulines paraît être commandée par le contact avec l'environnement extérieur. Cette synthèse n'est pas influencée par le degré de maturité, le prématuré, dans l'ensemble, se comportant comme l'enfant à terme.

L'étude expérimentale d'animaux "germ-free" montre l'importance de la flore bactérienne dans l'établissement d'une immunité active, l'absence de flore entraînant une inertie des organes immuno-compétents; anatomiquement la paroi intes-

tinale reste fine et indifférenciée et le tissu lymphoïde se développe peu. Ces anomalies sont corrigées par la pénétration de la flore normale. L'ensemencement microbien des zones tapissées par une muqueuse, réalisant de multiples stimulations antigéniques, est nécessaire à l'élaboration d'anticorps. Cette colonisation, par germes saprophytes, est extrêmement précoce. Ainsi SNYDER (22) dans 40% des cas environ, met en évidence des germes dans le méconium.

L'apparition d'une flore bactérienne intestinale permet ainsi une mise en place rapide des moyens de défense contre des germes pathogènes. Notamment elle induit une synthèse accrue d'Ig M permettant de lutter contre les bacilles gram négatifs.

Partant des données tirées de l'expérimentation d'animaux "germ-free", certains auteurs se sont demandés si les conditions d'élevage des prématurés ne peuvent pas avoir une influence sur l'immuno-synthèse.

En fait, chez ces derniers, une flore apparaît très rapidement, en moins de 24 heures dans le pharynx, en 36 heures au plus tard dans l'intestin. D'autre part, comme il l'a été dit précédemment, les prématurés ont une aussi bonne capacité de synthèse d'Ig A et d'Ig M que les enfants nés à terme. Dans le déterminisme de cette synthèse d'immuno-globulines, il faut ranger, à côté des antigènes microbiens et viraux, les protéines alimentaires, comme l'a montré ROTHBERG (23).

MODIFICATIONS ANATOMIQUES DES ORGANES IMMUNO-COMPETENTS

Remarquons tout d'abord que, durant la phase néo-natale, il n'y a pas de proportionalité étroite entre la quantité d'anticorps élaborés et la prolifération des cellules immuno-compétentes.

Les données de l'histologie chez le jeune nourrisson, confrontées aux résultats sériques permettent d'attribuer la sécrétion d'Ig M aux grands lymphocytes et celle d'Ig G aux plasmocytes.

Les plasmocytes apparaissent dans le tissu lymphoïde intestinal entre la 2è et la 4è semaines qui suivent la naissance. Ensuite les ganglions lymphatiques mésentériques arrivent à maturation entre le 3è et le 5è mois.

NOTION DE SEQUENCE IMMUNOLOGIQUE

Ce concept est important pour comprendre le caractère de la réponse immunitaire du foetus et du nouveau-né.

Un nouveau-né au contact d'un antigène, présente une synthèse d'Ig M isolée, durant 20 à 30 jours. Ce n'est qu'après ce délai qu'apparaissent les Ig G. Ce phénomène caractérise la réponse primaire.

Tout se passe comme si les mécanismes de synthèse des Ig M se développaient plus tôt, ou exerçaient une action inhibitrice sur la synthèse des Ig G. Ultérieurement, apparaîtra la réponse de type secondaire avec prééminence des Ig G sur les Ig M.

IV - PREUVES D'UNE IMMUNO-COMPETENCE DURANT LA VIE FOETALE

De nombreuses observations permettent d'affirmer que le foetus est capable de synthétiser des immuno-globulines.

Déjà, le simple fait qu'un prématuré naisse avec des taux détectables d'IgM et, soit capable d'une synthèse très rapide d'anticorps; permet de penser qu'un foetus, en fin de gestation, est immuno-compétent.

Les capacités immunitaires du foetus humain ont été étudiées par VAN FURTH (20). Cet auteur a étudié divers tissus de foetus de 13 à 3[illegible] semaines et a opéré des études immunologiques poussées. Au-delà de la 19è semaine, sur 16 cultures, 14 ont été capables de synthétiser des Ig G, et 13 des Ig M. Des cellules contenant des Ig G ont été détectées par immunofluorescence sur des foetus de 20 semaines. Ces cellules semblaient être de la lignée plasmocytaire.

Des cellules contenant des Ig M ont été également trouvées dès cette période; ces cellules ressemblaient beaucoup à des petits lymphocytes. Des Ig M ont été également décelées, à des taux variables, dans le sang du foetus de 20 semaines. BERG (7) constate la présence d'Ig M dans le sérum de tous les foetus étudiés à partir de la 24è semaine. Ainsi le foetus, principalement dans sa rate, peut dès la 20è semaine, synthétiser des Ig G et des Ig M. On a pu mettre en évidence une prédominance d'Ig M. Ceci montre que chez le foetus, la réponse immunitaire est de type primaire, comme chez le nouveau-né.

BUFFE et BURTON (20) notent la présence d'IgM dans la rate dès le 3è mois, et d'Ig G à partir du 5è mois. L'origine antigénique de ces immuno-globulines foetales ets difficile à préciser. Bien que le foetus soit protégé des stimuli antigéniques, l'intensité de la communication foeto-maternelle rend possible le passage de quelques substances antigéniques.

Par exemple, les Ig G maternelles pourraient jouer le rôle d'antigènes. D'ailleurs une synthèse d'Ig G foetale a pu être précisée dès le 7è mois, dans un cas d'incompatibilité foeto-maternelle Gm, et il existe une différence d'antigénicité selon l'existence du gène Gm (a) ou Gm (b). La nature de ces stimuli paraît multiple (BRASHER, 9) mais une place à part doit être faite à l'infection symptomatique ou asymptomatique.

N O R M E S

Quelques auteurs se sont attachés à préciser les taux d'immunoglobulines normalement observés chez le prématuré, le dysmature et l'enfant à terme.

La technique utilisée dans ces études, est l'immunodiffusion radiale simple, de MANCINI modifiée. (Lab. HYLAND).

TABLEAU I

Ig G en mg/100ml, tiré de BERG (6)

Les enfants sont ici groupés en fonction de leur âge gestationnel.

AGE	0-3 jours		Ièsemaine		2è semaine		3è semaine	
	Valeur moyenne	D.S.	Valeur moyenne	D.S.	Valeur moyenne	D.S.	Valeur moyenne	D.S.
Age gestationnel en semaines								
inférieur à 33 S.	630 (249-1446)	266	564 390-735)	145			380 (249-435)	89
33 - 34 S.	809 (435-1593)	293	833 (540-1578)	247	748 (570-1044)	191	616 (393-1026)	173
35 - 40 S.	1029 (648-1479)	226	988 (714-1569)	235	895 (651-1116)	206	683 (546-822)	129

TABLEAU 2

Dans une 12è étude, les IgiG (en mg/100ml) sont étudiés en fonction du poids de naissance des enfants. BERG (6)

AGE	0 - 3 JOURS		
Poids de naissance	Nombre de cas	Moyenne	Ecart-type
Moins de 1500 g	14	525 (249-771)	139
1500-2000 g.	21	860 (315-1446)	279
2001 - 2500 g.	30	957 (444-1593)	294

TABLEAU 3

Ig M en mg/100ml en fonction de l'âge gestationnel.

BERG (6) Valeurs moyennes et D.S.

AGE	NAISSANCE	D.S.	Ier JOUR	D.S.	3è JOUR	D.S.
Moins de 33 S.	8,9 (6,4-14,4)	2,9	9,1 (4,2-20,3)	5	12 5 (7,2-16,5)	3,8
33-34 S.	6,3 (3,7-12,5)	2,4	5,1 (3,3-8,3)	1,9	8,8 (5,4-21,8)	4
35-40 S.	9,6 (4,0-21,5)	5,1	9,5 (4,3-22,5)	6,1	15,0 (4,8-36,0)	8,7
	Ièè SEMAINE	D.S.	2è SEMAINE	D.S.	3è SEMAINE	D.S.
Moins de 33 S.	11,2 (6,1-20,8)	6,6			21,7 (8,5-34,6)	12,4
33-34 S.	17,9 (11,3-36,0)	7,4	37,2 (20,3-60,5)	15,8	33,9 (24,9-55,8)	9,5
35-40 S.	25,4 (10,0-56,3)	14,6	40,9 (28,0-48,3)	8,3	44,5 (28,5-80,5)	25,1

TABLEAU 4

BERG (6)

Ig A en mg/100ml. Variations extrêmes observées chez les enfants, ici groupés.

AGE EN JOURS	0-1	7	14	21	28	35-42
Pourcentage d'enfants	0 %	6 %	31 %	78 %	88 %	100 %
Valeurs en mg/%		0-8,4	0-2,9	0-7,5	0-11,1	1,6-13

TABLEAU 5

ROTHBERG (23) comparant deux catégories de prématurés sains, à des nouveau-nés à terme, donne les résultats suivants (en mg/100ml) :

CATEGORIES	Nbre d'enf.	DATE	Ig G Moyenne	Ig G Ecart	Ig A Moyenne	Ig A Ecart	Ig M Moyenne	Ig M Ecart
1500-1899g.	5	0	970	695-1,290	0		8	7-25
		7	1084	747-1,130	0		23	9-44
		14	844	560-1,025	10	5-16	33	31-48
		21	749	500-980	16	10-22	29	22-37
1900-2250g.	7	0	1,007	795-1,150	0		4	7-17
		7	1,060	795-1,350	0		24	18-41
		14	937	730-1,200	7	0-19	30	24-52
		21	714	600-900	19	10-24	32	24-55
à terme	10	0	1,080	810-1,390	0		18	13-20
		7	940	700-1,290	0	0-6	30	18-40
		14	830	690-1,120	3	0-10	37	20-60
		21	750	600-1,100	8	0-18	36	20-58

TABLEAU 6

YEUNG et HOBBS (28) étudiant les Ig G chez des prématurés et des dysmatures sains, donnent les résultats suivants :

Age gestationnel en semaines	Nombre de cas	Moyenne	Ig G en mg/100 ml - 2 D.S.	+ 2 D.S.
40	30	1 100	697	1735
38 ½	16	879	529	1459
37	16	757	438	1309
35 ½	31	656	407	1057
34	21	522	265	1031
32 ½	20	448	248	811
30 ½	19	340	167	694
28 ½	25	287	142	580
24 ½	14	180	107	302

TABLEAU 6 bis

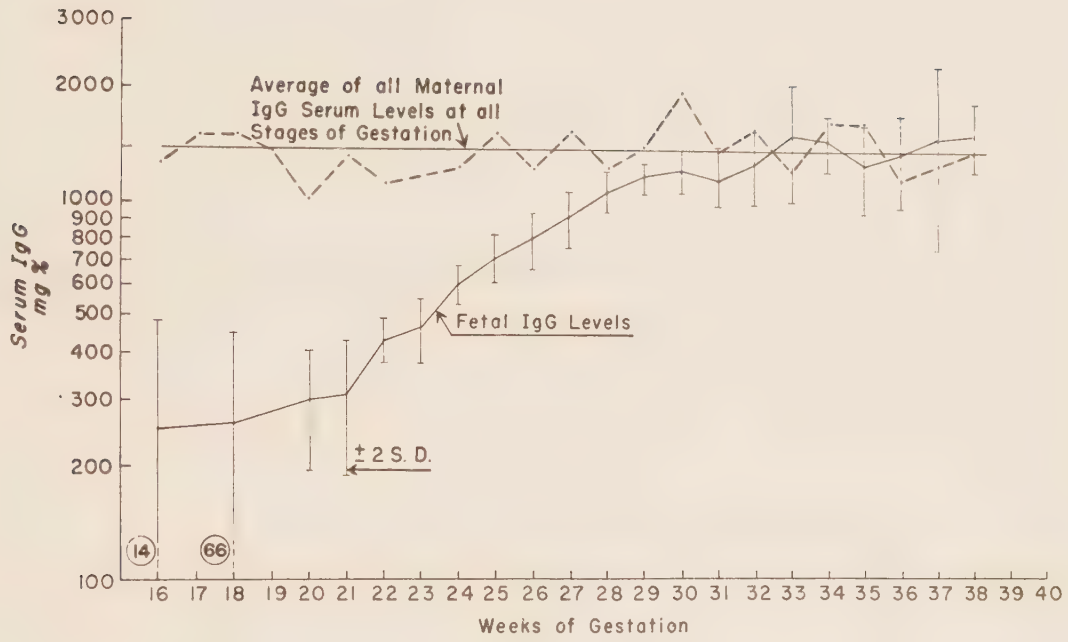
Valeurs normales des Ig M et des Ig A en mg/100ml tirées de DE LEMOS et GAUTIER (10).

AGE	NAISSANCE*	0-3 J. 23 H	4-7 J. 23 H.	8-14 J. 23 H.
Nbre d'enfants	726	139	58	14
Ig M moyenne	7,0	6,9	11	32
+ 2 D.S.	19,2	19,2	43	64
Ig A moyenne	indosable	indosable	indosable	11,6
± 2 D.S.				8,6

* Les valeurs constatées à la naissance sont celles rapportées par DE CROUSAZ (cité par les auteurs).

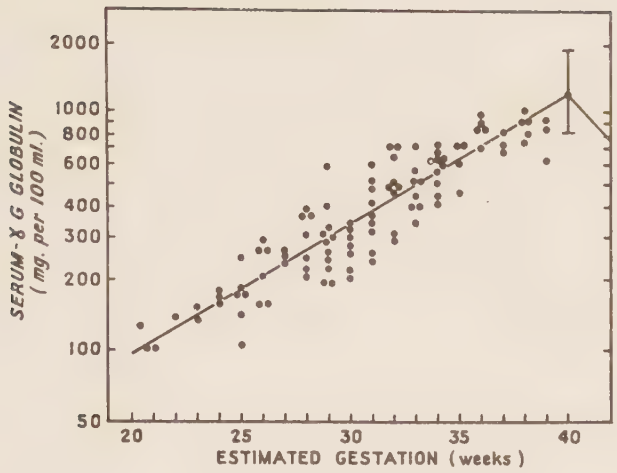
Sur les 139 enfants examinés durant les 4 premiers jours, 79 étaient prématurés; leur âge gestationnel variait de 27 à 37 semaines.

Entre le 4è et le 8è jour, 15 valeurs venaient de prématurés.



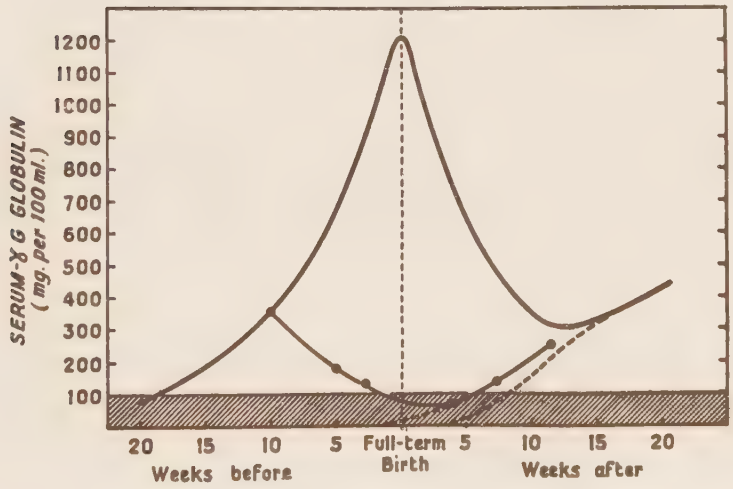
SCHEMA 1

Ce schéma, tiré de GUSDON (12) compare les taux d'Ig G maternels aux différents moments de la grossesse, aux taux d'Ig G foetaux.



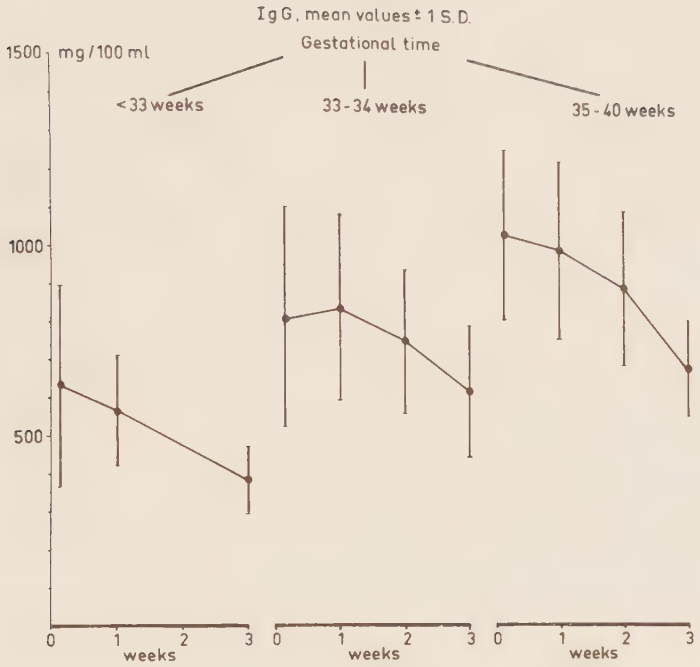
SCHEMA 2

Ce schéma, tiré de HOBBS (15), illustre bien la relation linéaire entre la représentation logarithmique de la concentration en Ig G, et l'âge gestationnel.



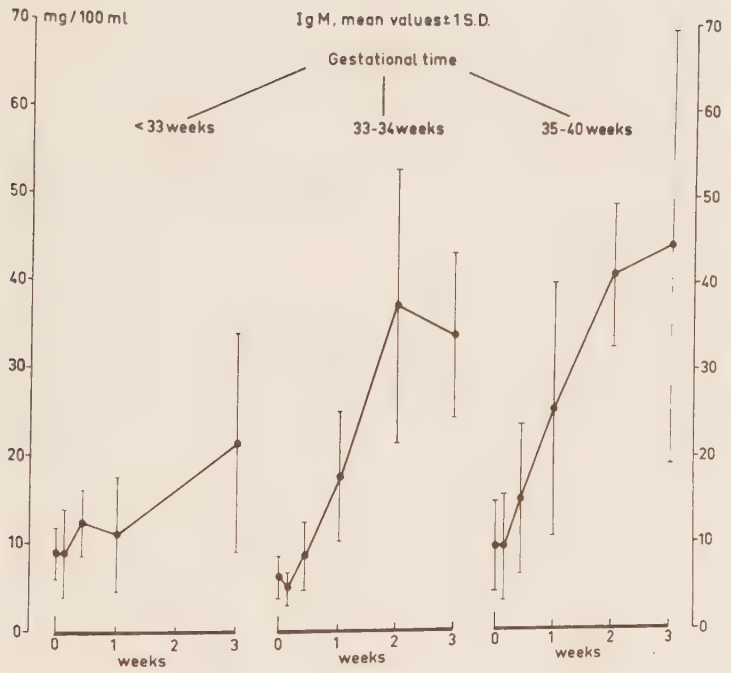
SCHEMA 3

Ce graphique, tiré également de HOBBS (15), compare les évolutions respectives des Ig G, chez un prématuré né à la 30e semaine et chez un nouveau-né à terme.



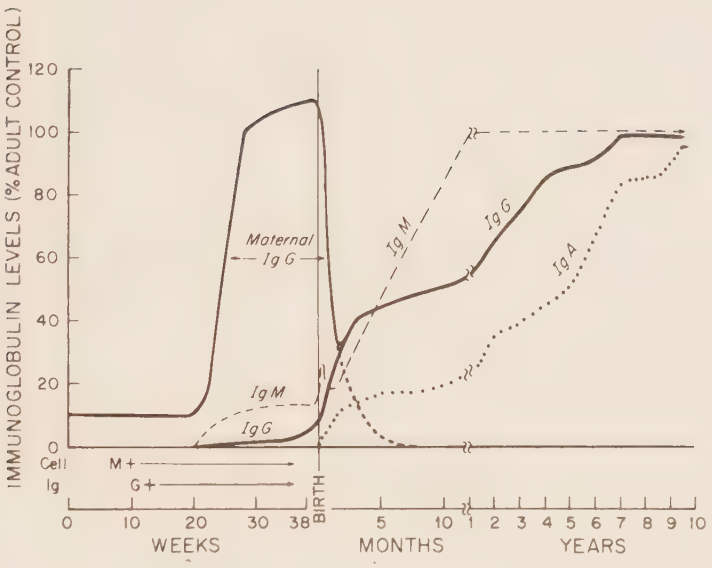
SCHEMA 4

Ce schéma, tiré de BERG (6), montre l'évolution des taux d'Ig G, au cours des 3 premières semaines de la vie; les enfants sont classés en 3 catégories, en fonction de leur âge gestationnel.



SCHEMA 5

Ce schéma, emprunté à BERG (6), montre l'évolution des Ig M, au cours des 3 premières semaines de la vie. Les enfants sont groupés en 3 catégories, selon leur âge gestationnel.



SCHEMA 6

ALFORD (2).
Evolution des Ig G, Ig M, Ig A chez le foetus, le nourrisson et l'enfant. Evaluation en fonction du pourcentage des valeurs observées chez l'adulte. Les dates d'apparition des lymphocytes et des plasmocytes sont également mentionnées.

PATHOLOGIE

RELATIONS ENTRE IMMUNISATION ET INFECTION

Les possibilités immunologiques du foetus sont également bien mises en évidence lors des infections intra-utérines. Une synthèse accrue d'immunoglobulines est ainsi provoquée par diverses infections congénitales dont la syphilis, la toxoplasmose, des infections virales en particulier la maladie des inclusions cytomégaliques. Cette augmentation concerne les Ig M et les Ig A; les Ig G le sont sans doute aussi, mais ceci est plus difficile à déterminer, vu le transfert maternel (MILLER, 19). Cette réponse immunitaire, en cas d'infection, ne paraît pas influencée par l'âge conceptionnel, ni par le poids de naissance (ALFORD 4). Ainsi, SILVERSTEIN (20) note qu'en cas de syphilis congénitale, une plasmocytose et une synthèse d'immunoglobuline peuvent être déjà rencontrées chez un foetus de 20 semaines.

LESSER (20) trouve chez des foetus âgés de 6 mois atteints de syphilis congénitale, des anti-corps fixant le complément à des taux supérieurs à ceux de leur mère.

Les nouveau-nés atteints de toxoplasmose congénitale symptomatique ont, à la naissance et dans les jours qui suivent, des Ig M élevées. Dans l'étude d'ALFORD (2), 12 enfants ont dans les quinze premiers jours, des taux d'Ig M compris entre 15 et 50 mg/100ml; 5 autres ont, entre le 15è et le 30è jour, des taux variant de 60 à 95 mg/100ml. Ces valeurs sont inférieures à celles constatées par l'auteur en cas de syphilis et de rubéole congénitales.

Une mention spéciale doit être faite à propos des enfants atteints de toxoplasmose congénitale inapparente. Cette éventualité est assez fréquente ainsi que le rapportent COUVREUR et DESMONTS (11) qui, étudiant 64 cas de toxoplasmose acquise durant la grossesse, notent que 16 enfants sont atteints d'une forme latente. Les anticorps de la toxoplasmose étant liés dans leur majorité aux Ig G, ceux-ci vont donc présenter une décroissance physiologique au cours des premiers mois de la vie.

Dans ces conditions, l'étude sérologique classique de SABIN et FELDMANN, ne permet pas de différencier les enfants parasités de ceux ne possédant que des anticorps transmis. (38 cas dans la série étudiée). Aussi, DESMONTS a-t-il proposé, dans ces conditions, de déterminer la charge immunitaire qui est le titre d'unités internationales mises en évidence par le dye-test, rapporté au gramme d'Ig G.

Par exemple, un enfant ayant un titre de 30 u. par ml., avec 10 g d'Ig G a une charge immunitaire de 3 000 u. au gramme. L'enfant parasité a une charge variant de 30 000 à 300 000 u., l'enfant indemne, n'ayant que des anticorps transmis, dépasse rarement 30 000 u. (encore que cela puisse se produire). La surveillance de la charge immunitaire permet alors de faire le diagnostic de toxoplasmose congénitale, lorsque la baisse du titre d'anticorps, liée au catabolisme des Ig G maternels, contraste avec une élévation de la charge immunitaire.

REMINGTON (22), d'autre part, a proposé, dans ces cas de toxoplasmose congénitale, de mettre en évidence les Ig M anti-toxoplasmiques par immunofluorescence; il a observé un résultat positif dans les 5 cas qu'il a étudiés. L'application de ce test (DESMONTS - communication personnelle) révèle que ce résultat positif n'est, malheureusement, pas la règle : une forte proportion des nouveaux-nés atteints de toxoplasmose congénitale n'ont pas d'anticorps Ig M décelables par immuno-fluorescence spécifique.

ALFORD (2), étudiant une population de nouveau-nés infectés, constate que pour 43 cas, 38 ont des Ig M nettement augmentées (au-dessus de la 2è D.S.

Cf schéma). Trente et une fois sur trente quatre, les Ig M étaient nettement élevées dans le sang du cordon. Cette élévation des Ig M était encore observée dans les semaines suivant la naissance.

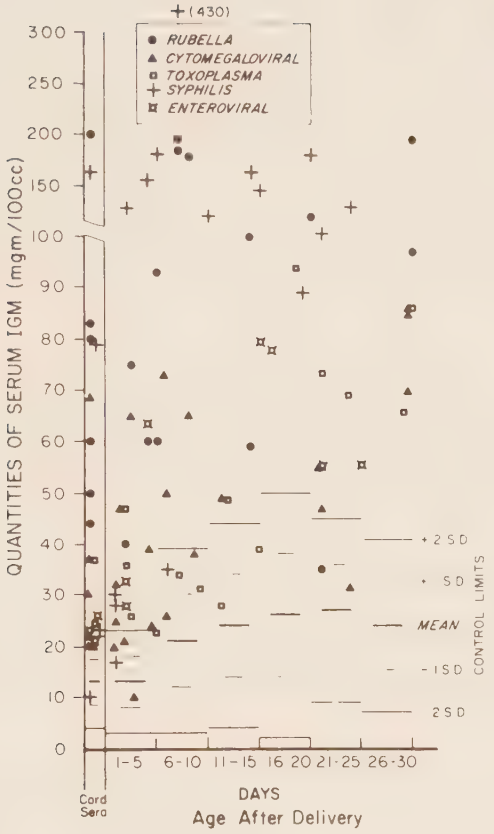
Le degré de stimulation immunologique et donc le niveau des Ig M dépend de plusieurs facteurs. Ainsi, les Ig M sont nettement plus élevées dans les cas de syphilis et de rubéole congénitales que dans les cas d'infection à cytomégalovirus, la toxoplasmose et les infections aiguës à entérovirus. Il existe donc une hiérarchie antigénique. La durée de l'infection a également une grande importance.

Ces facteurs ont une grande importance lors de syphilis congénitale; dans ce cas, les niveaux d'Ig M sont directement en rapport avec la durée de la phase primaire et secondaire chez la mère, et avec le degré d'atteinte de l'enfant.

Les atteintes les plus sévères sont souvent accompagnées des plus hauts niveaux d'Ig M. Ceci suggère que les taux d'Ig M observés sont en rapport avec la multiplication de l'agent pathogène dans l'organisme, et avec l'importance de sa distribution dans les tissus. Ainsi, il y a une relation directe entre gravité de la rubéole congénitale et le taux des Ig M.

MAC CRACKEN, comparant 8 nouveau-nés atteints de maladie des inclusions cytomégaliques à des enfants normaux, constate que les enfants infectés ont des taux plus élevés d'Ig M et d'Ig A.

STIEHM (27) étudiant les immunoglobulines d'enfants nés après une grossesse normale, et d'enfants suspects d'infection intra-utérine, constate que sur 31 cas d'enfants nés apres des grossesses marquées par une infection, 11 ont des



Ce schéma (ALFORD, 2) objective les taux d'Ig M observés au cours du premier mois, chez des enfants infectés; les taux les plus élevés sont notés chez les enfants atteints de rubéole congénitale et de syphilis.

immunoglobulines élevées (supérieures à 21 mg % pour les Ig M, et 11 mg % pour les Ig A), dont 7 cas de rubéole congénitale.

En contraste, 5 % seulement d'enfants nés après une grossesse normale ont un taux élevé d'Ig M et d'Ig A. Dans la série étudiée, sur les 22 enfants présentant un taux élevé d'Ig M et d'Ig A, 13 sont infectés; 1 enfant a subi une transfusion placentaire, et 8 fois, la cause n'a pu être précisée. Cet auteur note que la nature de la réponse immunitaire (Ig M, Ig A ou les 2 associées) lors d'une infection intra-utérine, peut-être l'indice du degré de chronicité de l'infection. Les Ig A apparaissant secondairement aux Ig M, leur élévation témoigne d'une infection de longue date. Elles peuvent également témoigner d'une synthèse simultanée d'Ig G puisque la formation de ces deux classes d'immunoglobulines est parallèle.

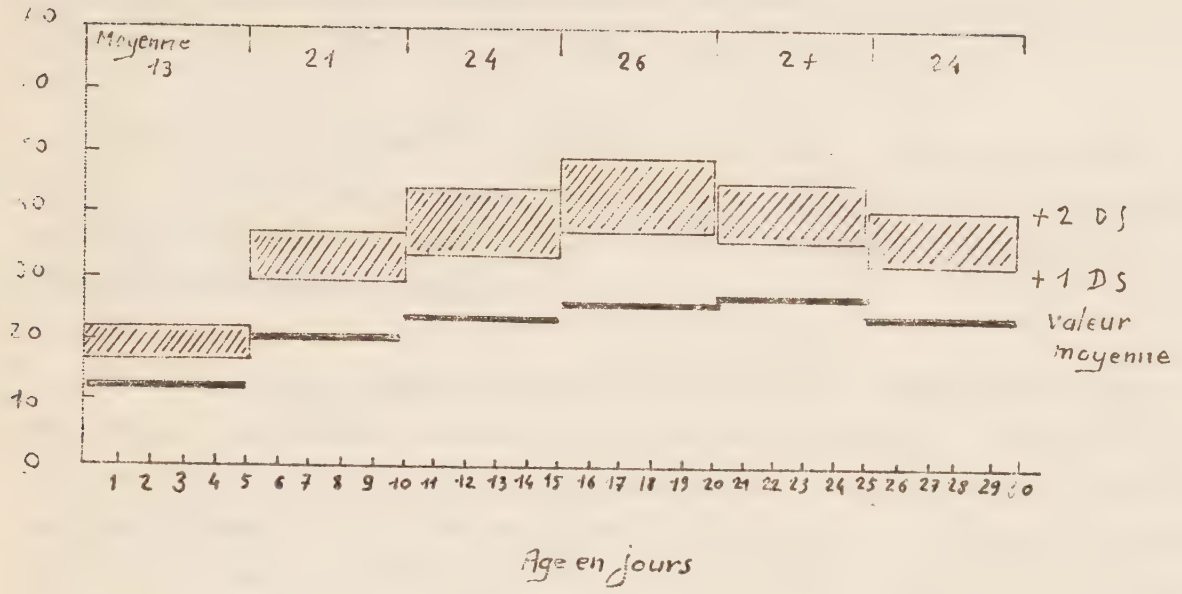
Nous avons vu que les enfants normaux présentaient constamment, à la naissance, des Ig M, à des taux variables, dont la limite supérieure est fixée à 200 mg/l pour certains (ALFORD, 3) à 160 mg/l pour d'autres (MILLER, 19).

Par contre, les Ig A sont, à la naissance, le plus souvent absentes du sérum; lorsqu'elles sont constatées, leur taux est très faible, inférieur à 50 mg/l (limite considérée comme normale par la majorité des auteurs).

Les Ig A apparaissent au plus tôt le 5è jour de la vie, et au plus tard le 23è jour, dans l'étude d'ALLANSMITH (5).

Ni le degré de maturité, ni le poids de naissance ne semblent intervenir dans ces constatations, le prématuré se comportant, de l'avis de la majorité des auteurs, comme l'enfant à terme.

Ig. M. en mg./100 ml.



C e schéma, emprunté à BLANKENSHIP (8), montre les valeurs moyennes d'Ig M (+ la Ier et la 2è D.S.) observées au cours des 30 premiers jours de vie, chez 175 enfants non infectés, prématurés et à terme, où malheureusement les prématurés n'ont pas été distingués des nouveau-nés à terme.

Ces critères de normalité étant posés, on conçoit tout l'intérêt de la découverte d'un niveau élevé d'Ig M dans les heures qui suivant la naissance, associé ou non à une élévation des Ig A, chez un enfant apparemment sain. Cette constatation fait rechercher de parti pris une infection, encore muette sur le plan clinique, comme le notent HAIDER(13) et ALFORD (3).

De nombreux auteurs ont étudié l'intérêt des dosages systématiques d'immunoglobulines à la naissance.

ALFORD (3) situant la limite maximale de la normalité des Ig M à 19,5 mg % constate que parmi les nouveau-nés dépassant ce taux, 34% d'entre eux sont infectés. La plupart de ces infections se développent sur un mode infra-clinique, et sont susceptibles de laisser de lourdes séquelles neuro-psychiques. Il insiste

sur l'intérêt de cette détection précoce entraînant une enquête clinique et biologique approfondies, et permettant l'institution d'une thérapeutique précoce, pouvant éviter l'apparition de séquelles ultérieures.

MILLER (19) étudiant les immunoglobulines dans le sang du cordon de 5006 enfants, constate que 211 enfants ont des taux supérieurs à 16 mg %, limite qu'il définit comme la normalité. Sur ces 211 enfants, 27 présentaient ou ont présenté une infection clinique.

Mais une telle méthode a également ses limites, venant restreindre son intérêt. Ainsi, des enfants présentant à la naissance des Ig M et des Ig A élevées, ont, en fait, subi une transfusion placentaire. Cette éventualité est suspectée lorsque le taux des Ig A est supérieur à celui des Ig M ou lorsque le taux des Ig M, seul élevé, décroît lors d'un prélèvement fait quelques jours après.

MILLER (19) sur 5006 enfants, note que 135 ont un taux d'Ig M supérieur à 20 mg %; parmi ces 135 cas, 60% sont considérés comme le résultat d'une transfusion placentaire, les Ig A étant plus élevées que les Ig M et leur taux baissant ensuite secondairement.

STIEHM (27) considère que cette transfusion placentaire survient dans 11% des cas qu'il a étudiés.

Inversement, une telle méthode de dépistage peut fournir de faux résultats négatifs.

MILLER (19) constate qu'un certain nombre d'enfants à terme ou prématurés, porteurs d'une infection reconnue dans les 24 premières heures, n'ont pas de niveau élevés d'Ig M et d'Ig A dans le sang du cordon. STIEHM (27) relate que beaucoup d'enfants infectés dans la phase périnatale, présentant notamment une septicémie n'ont pas de taux élevé d'Ig M et d'Ig A.

MAC CRACKEN (18) a constaté qu'un certain nombre d'enfants atteints de rubéole congénitale, inapparente cliniquement à la naissance, ne présentaient pas de taux élevés d'Ig M. Des valeurs supérieures à 20 mg % n'étaient observées

que chez les nouveau-nés gravement atteints. Dans 82 % des cas étudiés, les taux étaient inférieurs à 20 mg %; ces rubéoles étaient asymptomatiques. Ceci est peut-être dû à une défaillance immunitaire, par atteinte directe du virus, ou au fait que l'infection survienne trop près de l'accouchement pour qu'une réponse immunitaire évocatrice puisse s'installer.

KORONES (17) étudiant les variations d'Ig M lors d'infections aiguës constate que, dans le cas de pneumonies néo-natales, l'élévation significative des Ig M survient au plus tôt, le jour de l'apparition des signes cliniques au plus tard, dans les dix jouts qui suivent les premiers symptômes.

Le même auteur, dans 7 cas de septicémies néo-natales, ne constate des Ig M élevées que chez 4 enfants. Il en conclut que des enfants présentant des taux peu élevés d'Ig M avaient plutôt une bactériémie qu'une septicémie, que l'ascension des Ig M est entravée par une antibiothérapie efficace, et que le pouvoir immunitaire des différents germes en cause est variable.

ALFORD (3) ne constate d'infection que chez 0,8 % des enfants présentant dans son étude, un taux initial inférieur à 19 mg %. Cette observation souligne l'intérêt des déterminations des niveaux d'Ig M à la naissance, malgré les réserves soulevées plus haut.

BLANKENSHIP (8), étudiant les relations entre l'infection néo-natale aiguë et la réponse Ig M, insiste sur l'intérêt de pratiquer des déterminations successives des taux d'Ig M chez certains nouveau-nés à risque. En effet, cet auteur constate que l'élévation des Ig M peut être retardée de 2 à 7 jours après l'installation des signes cliniques, lorsque l'infection a eu lieu peu de temps avant, pendant ou après l'accouchement. Chaque fois qu'il y a un risque d'infection, (rupture prolongée des membranes, maladie fébrile chez la mère peu de temps avant l'accouchement) il conviendrait de répéter les dosages d'Ig M tous les 2 à 3 jours, de façon à mettre en évidence une élévation significative de ces immunoglobulines, sachant, comme nous l'avons vu, que cette ascension peut être décalée par rapport à la symptomatologie clinique.

D'après cet auteur, certains antigènes, sont plus antigéniques que d'autres; par exemple, les infections à colibacilles, n'entraînent qu'une faible ascension des Ig M.

L'intérêt de cette étude réside d'une part dans le principe de sélectionner des enfants potentiellement infectés, d'autre part, chez ces enfants suspects, de répéter à intervalle rapproché, les déterminations d'Ig M de façon à détecter une infection le plus rapidement possible.

Enfin, il faut insister sur l'importance des conditions techniques de détermination des niveaux d'Ig M et d'Ig A, comme le souligne SEVER (25). Il faut des sérums de référence bien standardisés , utiliser un sérum de référence standard sur chaque plaque; enfin disposer de gel contenant de bas niveaux de sérums anti-M et anti A, de façon à obtenir des réponses précises, lorsque les concentrations sériques sont basses.

De l'étude de cette revue concernant les liens entre les immunoglobulines et l'infection, soulignons deux points :

- d'une part il est difficile de rassembler beaucoup de cas bien suivis, les données cliniques ou immunologiques étant plus ou moins développées suivant les auteurs.

- d'autre part, l'ensemble des auteurs étudient les nouveau-nés d'une façon globale; ni le prématuré ni le dysmature ne sont isolés de l'enfant né normalement à terme.

Au total, la détermination du taux des Ig M à la naissance peut constituer une aide précise au diagnostic d'infection, lorsqu'elle objective un taux anormalement haut, qui se confirme les jours suivants, éliminant ainsi la possibilité d'une transfusion placentaire. Dans ce contexte, une telle constatation fait soupçonner une infection et oriente l'examen clinique, aidé de recherches biologiques et bactériologiques (ainsi que de la recherche des Immunoglobulines spécifiques).

A l'inverse, ainsi que le souligne ALFORD (3) l'existence de chiffres considérés comme normaux ne permet pas d'exclure une infection, lorsque les antécédents maternels et les données de l'examen sont évocateurs.

Son intérêt et ses limites étant ainsi définis, l'étude des Ig M chez le nouveau-né peut être considérée comme un bon examen d'appoint dans l'approche diagnostique de l'infection néo-natale.

POURCENTAGES D'INFECTION SUR LE TOTAL DES CAS EXAMINES

ALFORD (3) 2916 cas
123 enfants ont plus de 19,5 mg %. Parmi eux il y a 42 infectés, soit 34 % de ceux dont les Ig M sont élevées.

SEVER (25) 1768 cas
14 enfants ont plus de 20 mg % soit 0,8 %. Parmi ces résultats une seule infection est définie (rubéole).

BLANKENSHIP (8) 206 enfants suspects d'infection
31 enfants se révèlent infectés
29 dépassent les valeurs moyennes fixées sur les I75 pris comme référence
27 se situant au-delà de la 2è D.S.

MILLER (19) 5006 enfants
135 ont plus de 20 mg %; parmi ces résultats élevés :
60 % sont considérés comme secondaires à une transfusion placentaire
13 % sont indéterminables
27 % relèvent d'une production anormale d'Ig M durant la vie foetale.

Dans ces deux derniers groupes, 8 enfants avaient une affection, les 54 autres se sont révélés normaux.

TECHNIQUE

La technique que nous avons utilisée dérive de celle de MANCINI; elle est diffusée par les laboratoires Hyland (immunoplate).

La précipitation immunologique a lieu dans un milieu liquide gélifié par de l'agar; il s'agit d'une immunodiffusion radiale simple.

Un anticorps de spécificité déterminée est incorporé à la gélose, disposée sur une plaque sur une épaisseur de 2 mm.

L'antigène représenté par l'échantillon de sérum, dont on veut mesurer la teneur en une variété déterminée d'immunoglobuline, est placé dans de petits puits creusés à l'emporte-pièce. L'antigène migre ensuite concentriquement formant un anneau de précipitation dont le diamètre est fonction de la concentration en antigène du sérum à tester.

Dans ce système en effet, l'anticorps contenu dans l'agar est à concentration fixe; l'antigène diffuse selon un gradient de concentration décroissant; la réaction s'arrête lorsque l'équilibre est rompu entre les deux constituants au profit de la teneur en immun sérum.

Cette technique donne une mesure quantitative; le diamètre du cercle de précipitation est en relation directe avec la quantité d'antigène contenue dans le sérum à étudier; d'autre part la surface du cercle est inversement en rapport avec la quantité d'immun serum contenue dans l'agar.

Dans le protocole de MANCINI, la mesure est déterminée au maximum de la surface de diffusion.

Dans la technique que nous avons utilisée, la mesure est opérée au terme d'un temps pré-établi, variable avec le type d'immunoglobulines à tester. Les surfaces de diffusion sont proportionnelles au logarithme de la concentration en immunoglobulines.

Lorsque le sérum à étudier a une faible teneur en immunoglobulines on utilise des immunoplaques, contenant de faibles concentrations d'immun-sérum (immunoplate low-level).

Avec un tel matériel, les niveaux détectables sont les suivants :

- Pour les Ig G : de 5 à 200 mg %
- Pour les Ig A : de 4 à 40 mg %
- Pour les Ig M : de 4 à 30 mg %.

Dans notre étude, ces immunoplates low-level ont été utilisées pour les déterminations des taux d'Ig M et d'Ig A. En ce qui concerne les Ig G, nous nous sommes servis d'immunoplates normales.

La lecture se fait à l'aide d'une loupe graduée, avec un éclairage latéral sur fond noir, permettant une lecture au 1/10è de mm près.

A l'aide d'un papier semi-logarithmique, on trace une droite obtenue par les mesures faites à l'aide des sérums témoins.

C'est ensuite par rapport à cette droite de référence que l'on détermine les niveaux en immunoglobulines des sérums étudiés.

MATERIEL D'ETUDE

Le propos de cette étude, menée à l'Institut de Puériculture, a été double : essentiellement de déterminer les niveaux normaux d'immunoglobulines, dans une population d'enfants de petit poids, qualifiés de normaux. Ensuite, d'essayer de dégager la relation entre l'infection, qu'elle soit déclarée ou seulement suspectée, et le niveau des Ig M et des Ig A.

Dans cette optique, 3 catégories de nouveau-nés ont été définies :

I - LES ENFANTS NORMAUX

Cent douze enfants ont été sélectionnés. Les critères de normalité, dans la mesure où une naissance prématurée peut être considérée comme normale, et dénuée de toute cause infectieuse, ont été les suivants :

- absence de contexte infectieux patent chez la mère, tant durant la grossesse qu'au moment de l'accouchement
- absence de signes cliniques d'infection, chez le nouveau-né, à la naissance et dans les jours qui suivent, ainsi que d'acidose prolongée, et d'ictère précoce.
- formule-numération inférieure à 30 000 G.B. avec moins de 10% de formes immatures.

En fait ces critères de sélection appellent des réserves et quelques enfants présentés dans cette étude sont à la limite de ces critères de normalité. Dans 10 cas il y avait une rupture des membranes supérieure à 24 heures; dans I cas il existait une leucopénie inférieure à 5 000 G.B. Enfin, quelques enfants ont présenté un état d'acidose, ou des apnées inexpliquées.

Ces faits soulignent la difficulté souvent rencontrée de considérer une naissance prématurée indemne de toute suspicion d'infection. Mais dans la population étudiée ici, aucune infection n'a pu être prouvée dans les jours qui ont suivi la naissance.

63 enfants ont été classés dans la catégorie des prématurés, prématurité définie selon l'âge gestationnel, inférieur à 38 semaines; cet âge a été calculé à partir du premier jour des dernières règkes. En fait, dans certains nombre de cas, il n'a pas été possible de calculer avec exactitude cet âge gestationnel. Dans ces cas, l'âge a été déterminé par les données de l'examen neurologique initial conjointement à celles de l'examen somatique appréciant les critères de maturité.

34 enfants ont été considérés comme associant une prématurité à une dysmaturité. Ce dernier critère indiquant que le poids de l'enfant était inférieur au 10è percentile du diagramme établi par LUBCHENKO.

15 enfants ont été considérés comme dysmatures à terme. Leur âge gestationnel était égal ou supérieur à 38 semaines, leur poids était inférieur au IOè percentile du diagramme de LUBCHENKO.

Dans la majorité des cas, les prélèvements ont été effectués le Ier ou 2è jour de la vie, entre le 5è et le 7è jour, et entre le 21è et le 28è jour. Ces dates sont en rapport avec la durée de la demie-vie des immunoglobulines qui est de 30 jours pour les Ig G et de 5 jours environ pour les Ig M et les Ig A. Les prélèvements ont été faits non au sang du cordon, mais par prélèvement capillaire ou par ponction de sang veineux ou artériel.

Quelques enfants n'ont pas été examinés le premier jour, leur admission ayant été plus tardive. A l'inverse, certains enfants n'ont pu être examinés selon le protocole établi, une exsanguino-transfusion ou une transfusion de sang ayant été faite au bout de quelques jours.

Enfin, dans quelques cas, un décès est venu interrompre l'étude en cours.

Un point important à souligner est que la très grande majorité de ces enfants a été mise sous antibiothérapie, alors que le plus souvent n'existait aucun soupçon d'infection. L'antibiothérapie systématique du prématuré, de règle il y a encore quelques années, est une habitude difficile à faire disparaître.

2 - LES ENFANTS SUSPECTS D'INFECTION

Quatre vingt enfants ont été étudiés dans cette série. Le tableau ci-dessous récapitule les circonstances dans lesquelles une infection a été suspectée.

Liquide teinté	5 fois
Germes dans le méconium	12 "
Hyperleucocytose supérieure à 30 000 G.B./mm3	13 "
Détresse respiratoire dans quelques cas avec image d'infection	10 "
Apnées	7 "
Convulsions	4 "
Rupture des membranes, supérieure à 24 h	17 "
Hépatomégalie et/ou splénomégalie	23 "
Infection placentaire diffuse avec ou sans germe	8 "
Cordon macéré	6 "
Infection urinaire, ou épisode fébrile chez la mère	13 "
Malformation faisant suspecter une embryopathie	1 "
Leucopénie inférieure à 5 000 G.B./MM3	13 "
Acidose	2 "
Purpura	6 "
Ictère précoce ou persistant	6 "
Eléments cutanés suspects d'infection	2 "
Thrombopénie	4 "
Infection cutanée	1 "
Troubles digestifs	5 "
Ponction lombaire anormale avec réaction cellulaire	2 "

L'âge gestationnel de ces 80 enfants se situait entre la 26è semaine et la 4[illegible] Comme précédemment, certains étaient des prématurés simples, d'autres des dys-

matures à terme, et quelques uns associaient prématurité et dysmaturité.

3 - LES ENFANTS INFECTES

19 enfants ont été étudiés dans cette série. Les affections causales et les caractéristiques de chaque enfant ont été récapitulées au chapitre "RESULTATS".

RESULTATS

Les tableaux suivants montrent les valeurs que nous avons observées chez les enfants sains, au cours du premier mois de la vie.

Nous avons porté sur ces tableaux, le nombre de sérums par tranche d'âge gestationnel, les valeurs moyennes, les écarts-types.

Les résultats sont groupés en fonction de l'âge gestationnel. Les Ig G sont exprimées en g/litre, les Ig M et les Ig A en mg/l.

Chaque classe d'immunoglobulines étudiée est accompagnée de graphiques (1) où figurent :

- sur les uns, les valeurs moyennes et l'écart-type
- sur les autres, (2) les valeurs numériques, en distinguant les prématurés, les dysmatures à terme, et les prématurés et dysmatures.

Ces graphiques sont ensuite commentés.

Une remarque importante est à faire d'emblée : dans un certain nombre de séries, le faible nombre de sérums, et la grande dispersion des valeurs numériques rendent peu fiables les valeurs moyennes et écart-stypes observés.

---

(1) Sur les graphiques, les Ig G sont exprimées en mg./100 ml.
(2) Certaines valeurs numériques présentées sur ces graphiques, n'ont pas été comprises dans les calculs des valeurs moye-nes. Elles n'ont été déterminées qu'après que les calculs aient été effectués.

- Ig G -

TABLEAU N° 7

Taux des Ig G en g/l selon l'âge gestationnel en semaines.

Valeur moyenne et déviation standard

Les valeurs extrêmes sont également indiquées.

Date	1é - 2è jours			5è - 7è jours			21è - 27è jours		
Age gestationnel	moyenne	*	D.S.	moyenne	*	D.S.	moyenne	*	D.S.
26è S.							3,5	2	1,4
28è S.	6,7 (5,5-7,5)	3	1,058	6,43 (5,5-7,8)	3	1,2	3,85 (3,5-4,2)	2	0,49
29è S.	4,2 (3,5-5,5)	4	0,87	4,57 (3,2-5,5)	4	1	2,22 (1-3,6)	5	1
30è S.	8,025 (5,6-10)	4	1,8	7,06 (5,2-9)	5	1,69	3,80 (2,9-5,4)	5	0,98
31è S.	7,3 (5-11)	4	2,8	8 (5,5-12)	4	3,13	4,52 (3,2-5,8)	4	1,31
32è S.	7,8 (4,5-12,5)	13	2,4	7,59 (3,2-10)	13	1,73	4,74 (2,8-9)	14	1,86
33è S.	8,2 (5,5-12)	9	1,9	7,62 (5-12)		2,12	5,31 (3,3-8,5)	9	1,72
34è S.	8,033 (2-12,5)	15	3,5	8,33 (2,5-14)	14	2,9	4,87 (2,6-11)	13	2,13
35è S.	9,18 (5,3-12,5)	11	2,5	10,2 (5,4-16)	11	3,10	6,40 (3,5-9,8)	11	2,2
36è S.	10,7 (7-15)	9	3,3	8,96 (6,2-12)	9	1,64	5,96 (2,9-8)	8	1,83
37è S.	10,99 (5,5-16)	14	3,6	9,64 (4,2-13)	15	2,53	6,33 (3,5-9,8)	14	2,13
38è S.	11,8 (7-17)	8	2,9	10,14 (4,8-15)	9	3,43	6,51 (4,6-9,5)	9	1,67
39è S.	11,6 (6,5-17)	4	5,1	10,66 (9-13)	3	2,08	6,8 (5,2-8)	4	1,16
40è S.	13,5 (10-17)	2	4,9	14,5 (13-16)	2	2,2	5,65 (5,3-6)		0,49

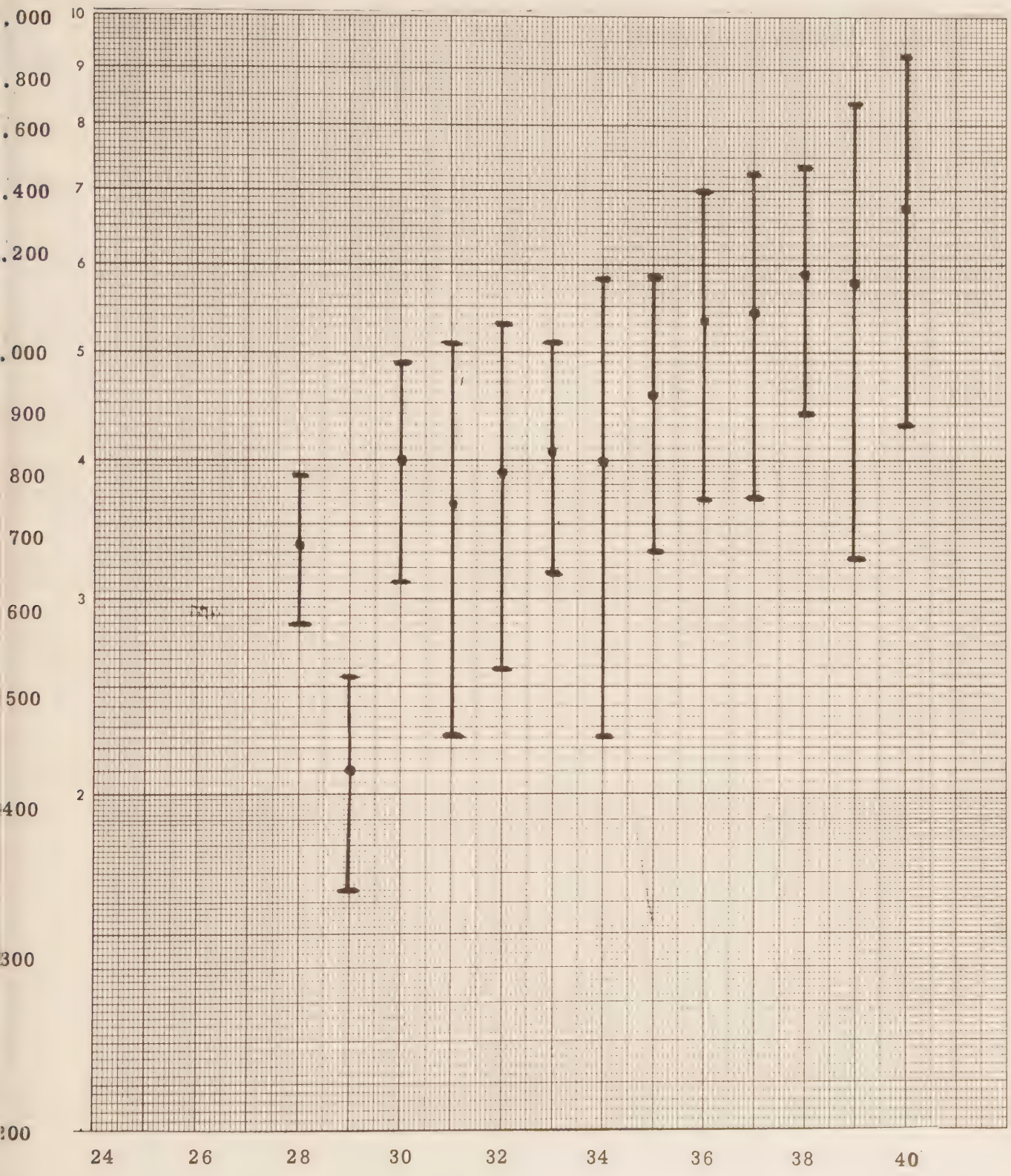
* Nombre de sérums.

TABLEAU N° 8

Valeurs moyennes des Ig G en g/l, chez les enfants groupés en 3 catégories selon leur âge gestationnel :

	< 33 S.	33 - 34 S.	35 - 40 S.
Ier jour	6,8	8,1	11,2
5è - 7è jour	6,7	7,95	10,6
4è semaine	3,7	5,9	6,2

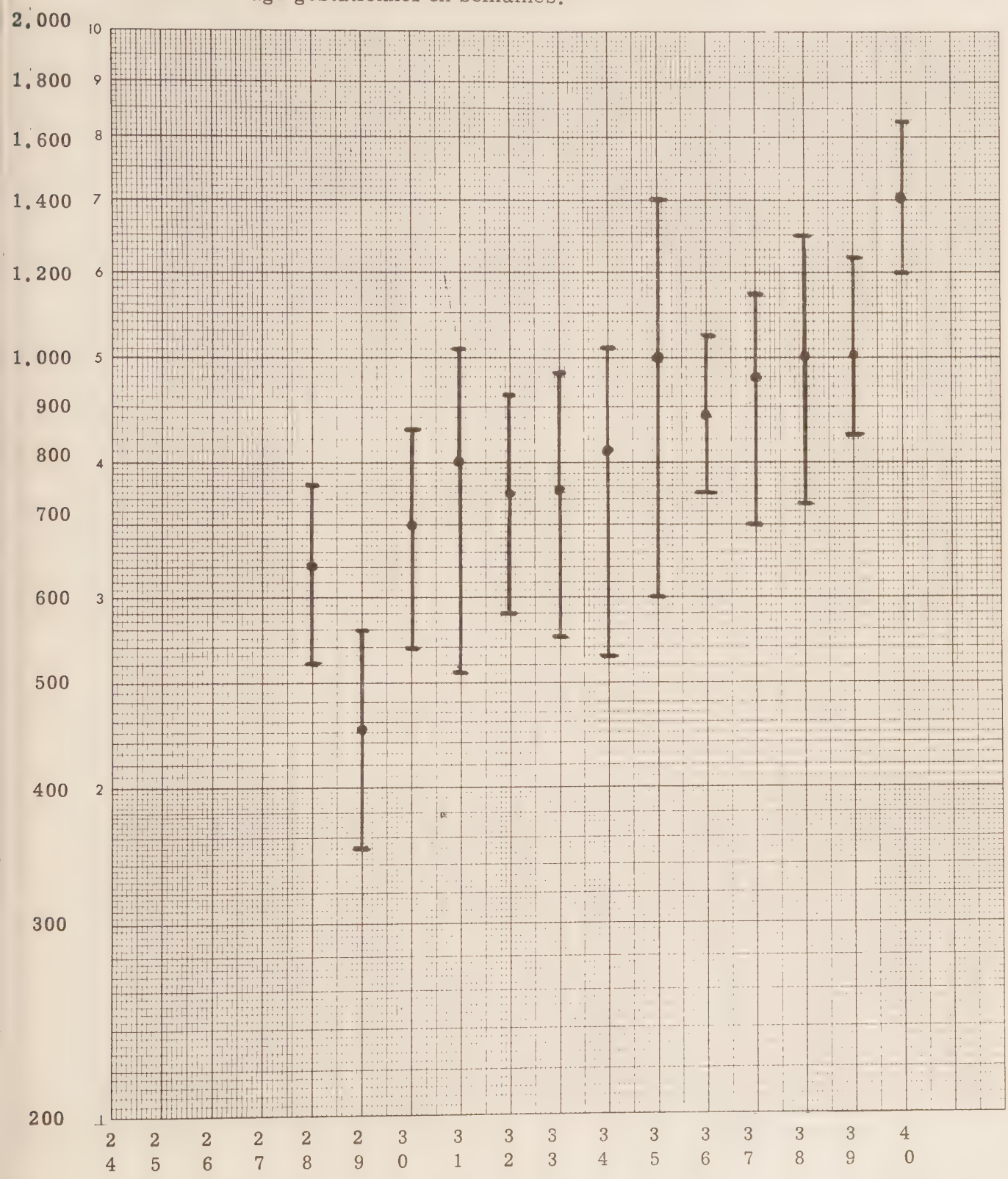
Valeurs moyennes et écart-types des Ig G en mg/100 ml au 1er ou 2ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

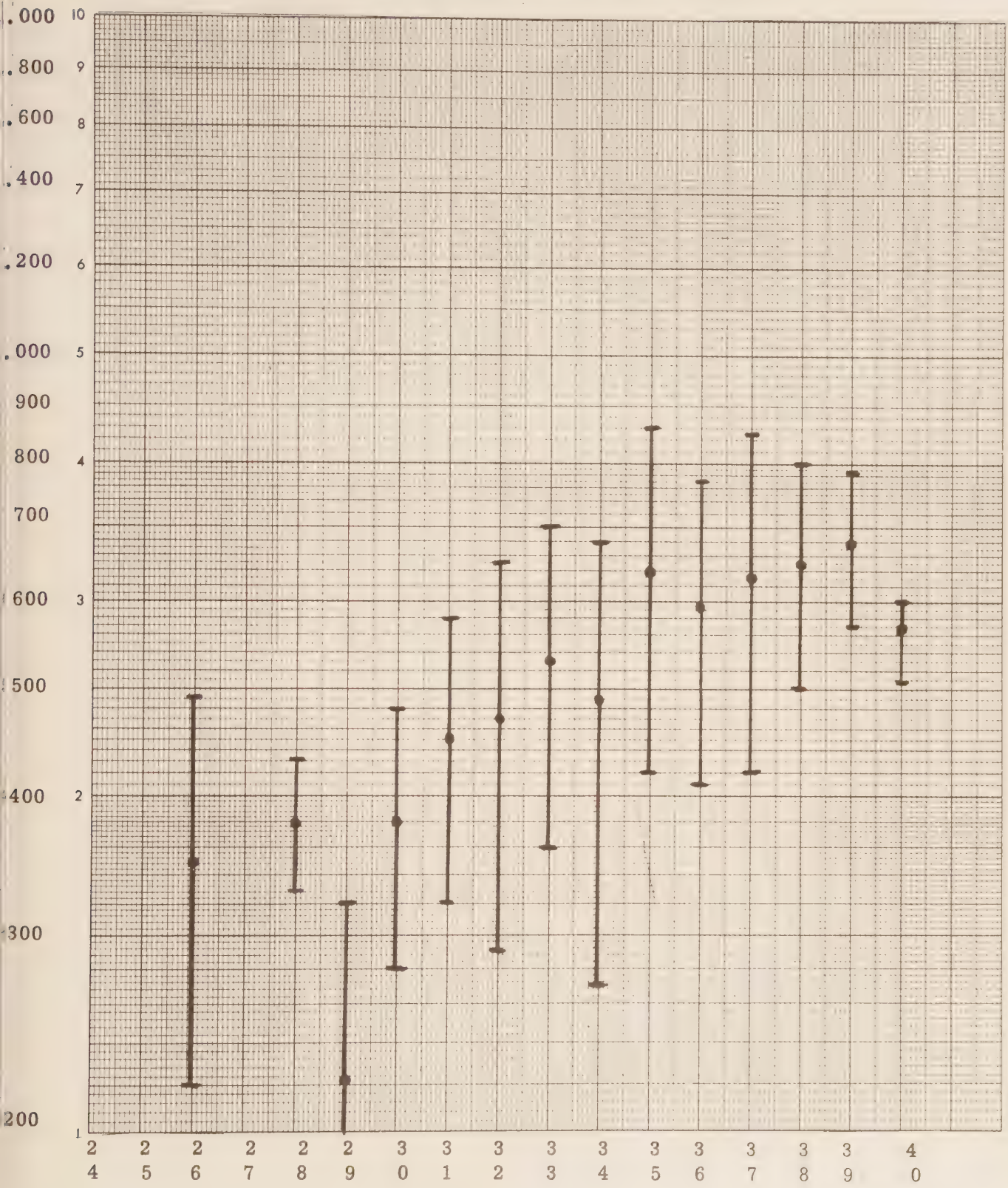
GRAPHIQUE 1

Valeurs moyennes et écart-types des Ig G en mg/100 ml au 5ème - 7ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



GRAPHIQUE 2

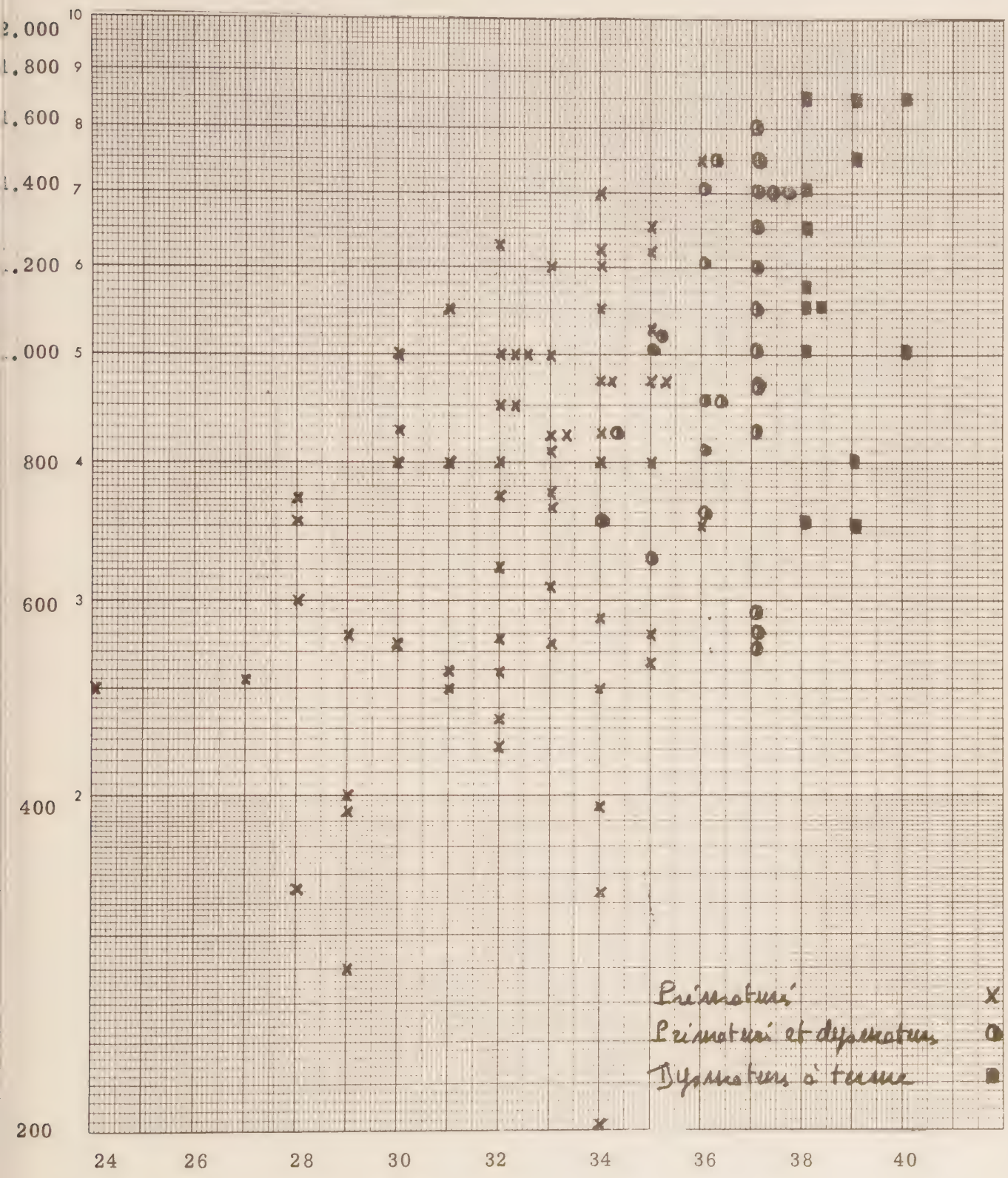
Valeurs moyennes et écart-types des Ig G en mg/100 ml entre le 21ème et le 27ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

GRAPHIQUE 3

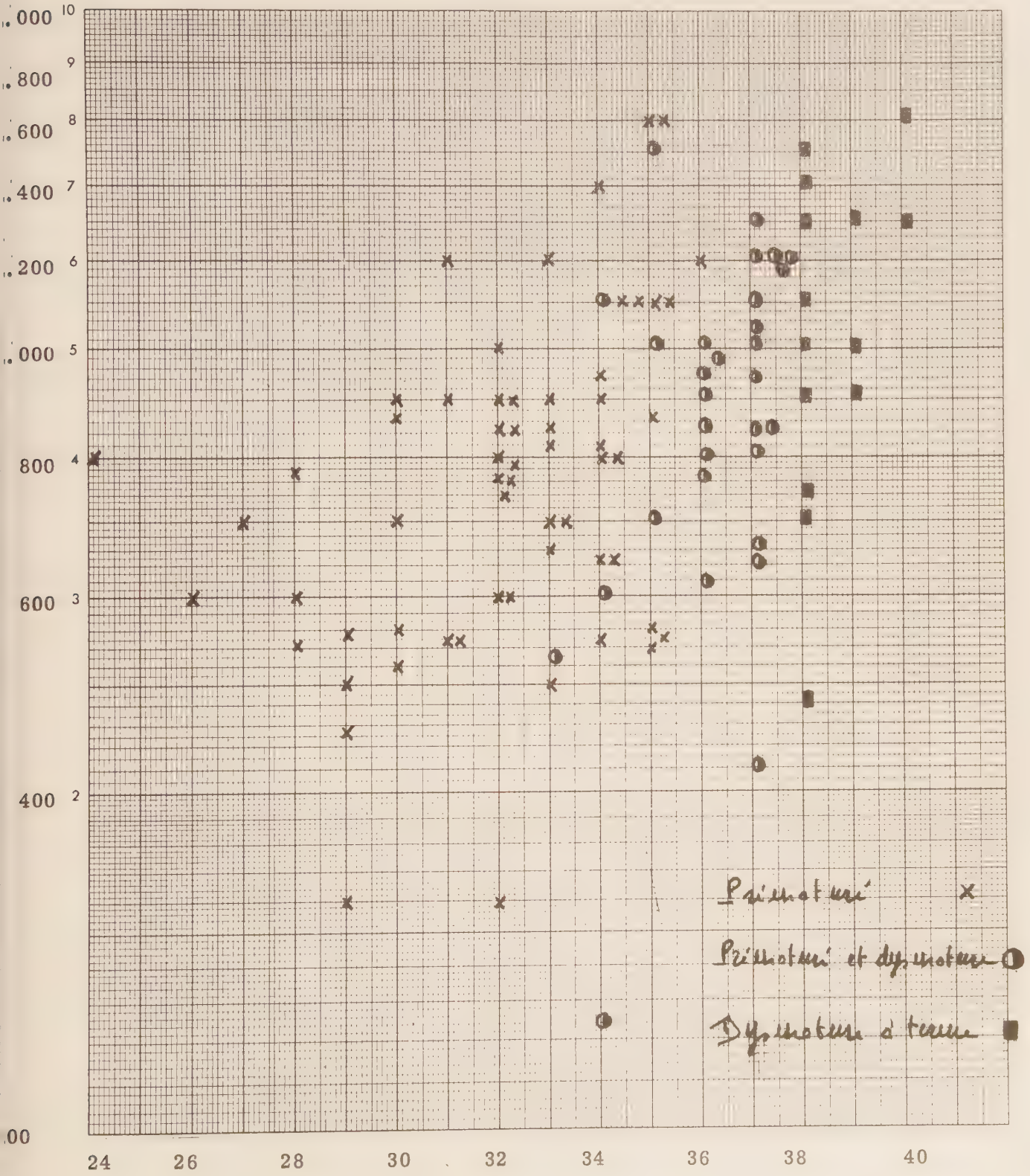
Valeurs numérique des Ig G en mg/100 ml, au 1er - 2ème jour en fonction de l'âge gestationnel en semaines, chez les prématurés, prématurés et dysmatures et dysmatures à terme.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

GRAPHIQUE 4

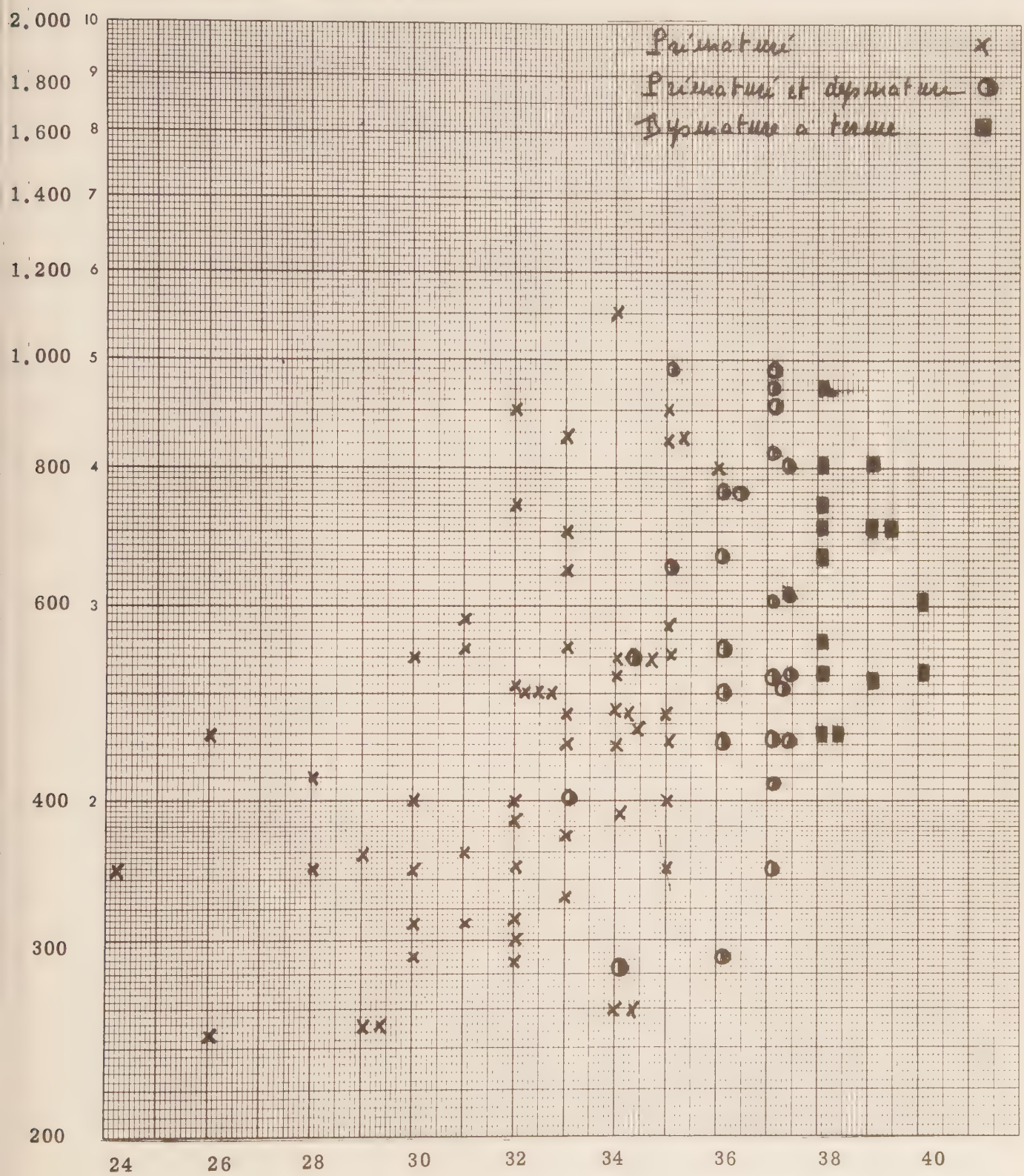
Valeurs numériques des Ig G en mg/100 ml, au 5ème - 7ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines, chez les prématurés, prématurés et dysmatures et dysmatures à terme.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

GRAPHIQUE 5

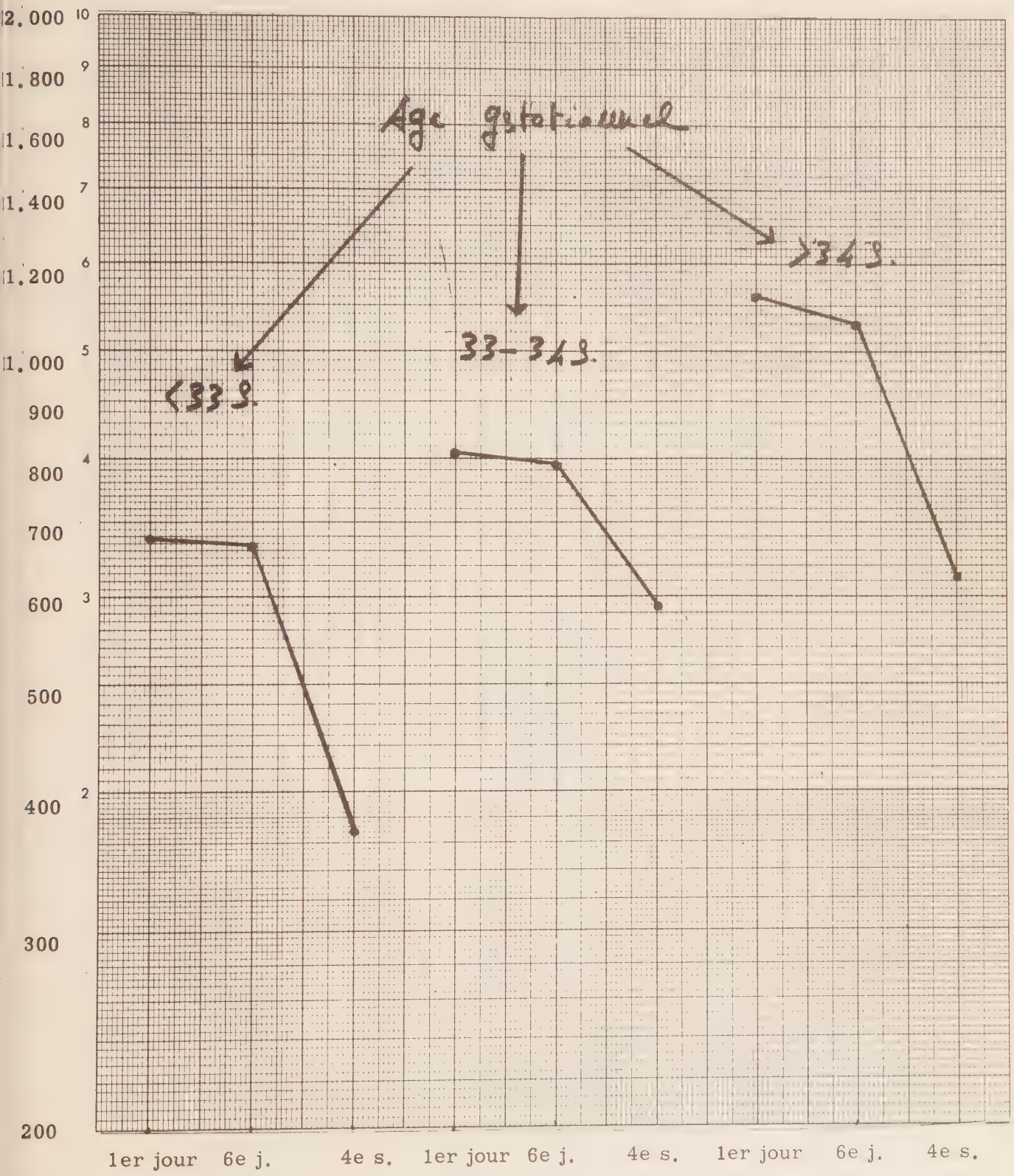
Valeurs numériques des Ig G en mg/100 ml, entre le 21 ème et le 27ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines, chez les prématurés, prématurés et dysmatures, dysmatures à terme.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

GRAPHIQUE 6

Evolution des valeurs moyennes des Ig G en mg/100 ml, au cours du premier mois chez les enfants groupés en 3 catégories selon leur âge gestationnel.



AGE CHRONOLOGIQUE

GRAPHIQUE 7

LES Ig G

Dans les 48 heures qui suivent la naissance, les Ig G sont d'autant plus élevées que l'âge gestationnel est proche du terme (cf graphique 1).

En fait cette corrélation ne paraît nette qu'à partir de la 31è semaine. Avant la 31è semaine, les valeurs moyennes observées sont sujettes à caution, vu le faible nombre de cas par tranche d'âge. De 7,5 g/l à 31 semaines, les taux s'élèvent progressivement pour atteindre 14 g/l à la 40è semaine.

Nous avons vu que les taux d'Ig G maternel était également un élément déterminant dans les valeurs observées chez l'enfant. Au cours de notre étude, ces mesures n'ont pu être réalisées que dans de rares cas. De ce fait, l'étude du rapport foeto-maternel n'a pu être faite.

Cependant voici quelques résultats choisis à titre d'exemple (certains de ces enfants étaient infectés, ou suspects de l'être).

POIDS ET TERME	ENFANT	MERE
1100 g 38 S.1/2	3,3	9
1240 g 32 S.	5,7	13
900 g 33 S.	5,5	8,5
1100 g 30 S.	5,5	12
1200 g 34 S.	2	6,5
1250 g 37 S.	11	9
1000 g 27 S.1/2	2,7	7,7
1000 g 27 S.	5,6	12
1300 g 29 S.	6	17

Dans un seul cas (enfant le plus âgé, 37 semaines) le taux des Ig G du nouveau-né était nettement supérieur à celui de la mère.

Les taux d'Ig G à la fin de la Ièsemaine, sont pratiquement similaires à ceux des premières 48 heures,(graphique 2).

Dans 5 tranches d'âge gestationnel, les moyennes sont légèrement supérieures à celles primitivement observées. On observe également une élévation des autres fractions protéiques, protides totaux, albumine, témoignant d'une hémoconcentration.

Nous donnons ces quelques résultats à titre d'exemples :

PROTIDES		ALBUMINE		Ig G	
Ier J.	6è j.	Ier j.	6è j.	Ier j.	6è j.
49,5	60	32	38	8,2	8,5
48	54,5	33	37	6,5	7
51	59,5	35	41	7,5	7,8
44	46	28	29	5,5	7,4
48	61	33	40	7	11
68	70	43	45	13	15
51	58	36	43	7,2	9,8
51	59	36	40	5,6	8,5
44,5	51	32	34	5,8	9
56,5	61,5	35	40,5	8,5	12
44,5	48	32,5	36	6,2	8,2
46	49	32	40	4,5	6
58	60,5	38	38,5	10,6	16

Entre le 21è et le 27è jour (cf graphique 3) les moyennes des taux s'abaissent. Les taux à cette date sont d'autant plus bas, que les enfants étaient plus prématurés à la naissance, et présentaient initialement des taux faibles.

Ainsi, de 6,8 g/l pour les enfants nés à la 39è semaine, les valeurs s'abaissent progressivement à 3,8 g/l pour ceux nés à la 30è semaine. Pour les enfants nés à la 29è semaine, les taux atteignent 2,2 g/l; mais comme nous l'avons mentionné, nous ne disposions que de quelques échantillons par tranche d'âge gestationnel inférieure à 31 semaines, ce qui rend les valeurs observées plus difficilement interprétables.

Nous avons groupé ces résultats sur le graphique 7, montrant l'évolution des Ig G chez 3 catégories d'enfants :

- les enfants nés avant la 33è semaine
- les enfants nés à la 33-34è semaine
- les enfants nés après la 34è semaine.

Les valeurs initiales sont plus basses chez les enfants les plus prématurés. Les mêmes enfants atteignent à la 4è semaine, des valeurs inférieures à celles des enfants plus matures.

Sur les graphiques 4, 5, 6, nous avons fait figurer les valeurs numériques observées, en distinguant les enfants prématurés, dysmatures, à terme, prématurés et dysmatures. Les taux observés sont essentiellement fonction de l'âge gestationnel des enfants, et non des critères de maturité.

Les déterminations des Ig G ont été réalisées au-delà du 30è jour chez un certain nombre d'enfants. Chez 13 de ceux-ci, les Ig G atteignent des valeurs inférieures à 2 g/l. Ce fait est illustré par le tableau suivant.

DECROISSANCE DES Ig G

TERME	*	AGE	Ig G/g/l
24 S.	1	40è j.	1,10
26 S.	1	54è j. 71è j.	1,30 1
28 S.	4	54è j. 60è j. 78è j. 48è j. et 65è j.	1 0,90 0,80 1
29 S.	4	56è j. 39è j. 60è j. 88è j.	1,20 1,80 1,20 1,10
30 S.	5	55è j. 42è j. 67è j. 83è j.	1,3 1,5 1 1
32 S.	14	52è j. 50è j.	1,60 1,40
34 S.	15	56è j.	1,2
36 S.	9	57è j. 60è j.	1,2 1,8

* Nombre total d'enfants examinés par tranches d'âge gestationnel.

Ig A

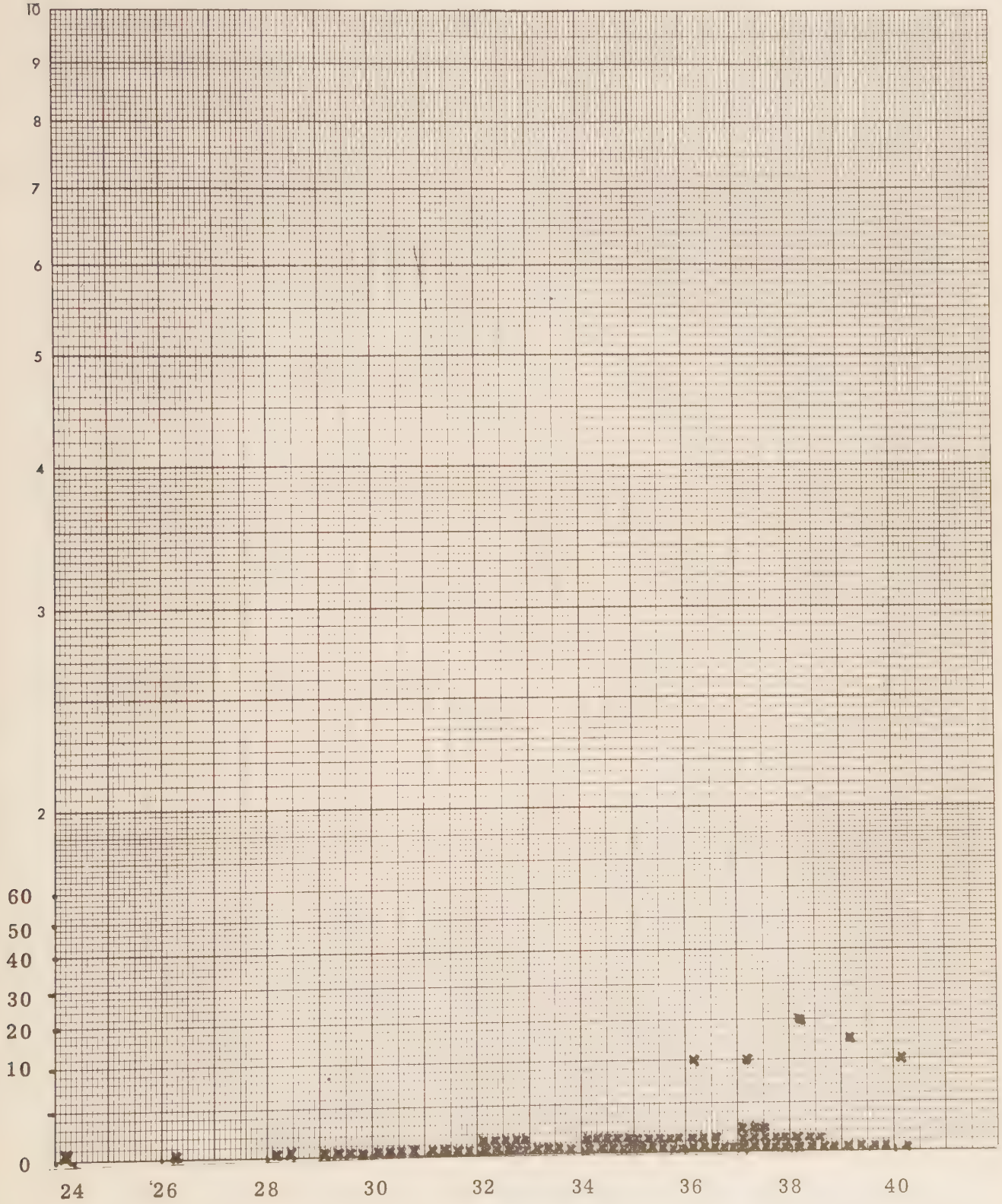
TABLEAU N° 9

Taux des Ig A en mg/l en relation avec le terme exprimé en semaines.
Valeurs moyennes et écarts-types au 21è-27è jour de vie.

Terme	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Nbre de cas	3	5	4	11	9	14	11	9	14	8	4	2
Moyenne *	33 (0-100)	33 (0-70)	45 (0-72)	49 (0-140)	30 (0-65)	37 (0-130)	37 (0-100)	42 (0-95)	42 (0-95)	31 (0-55)	38 (0-70)	40
Ecart-type	57	26	31	39	26	35	28	39	25	23	28	0

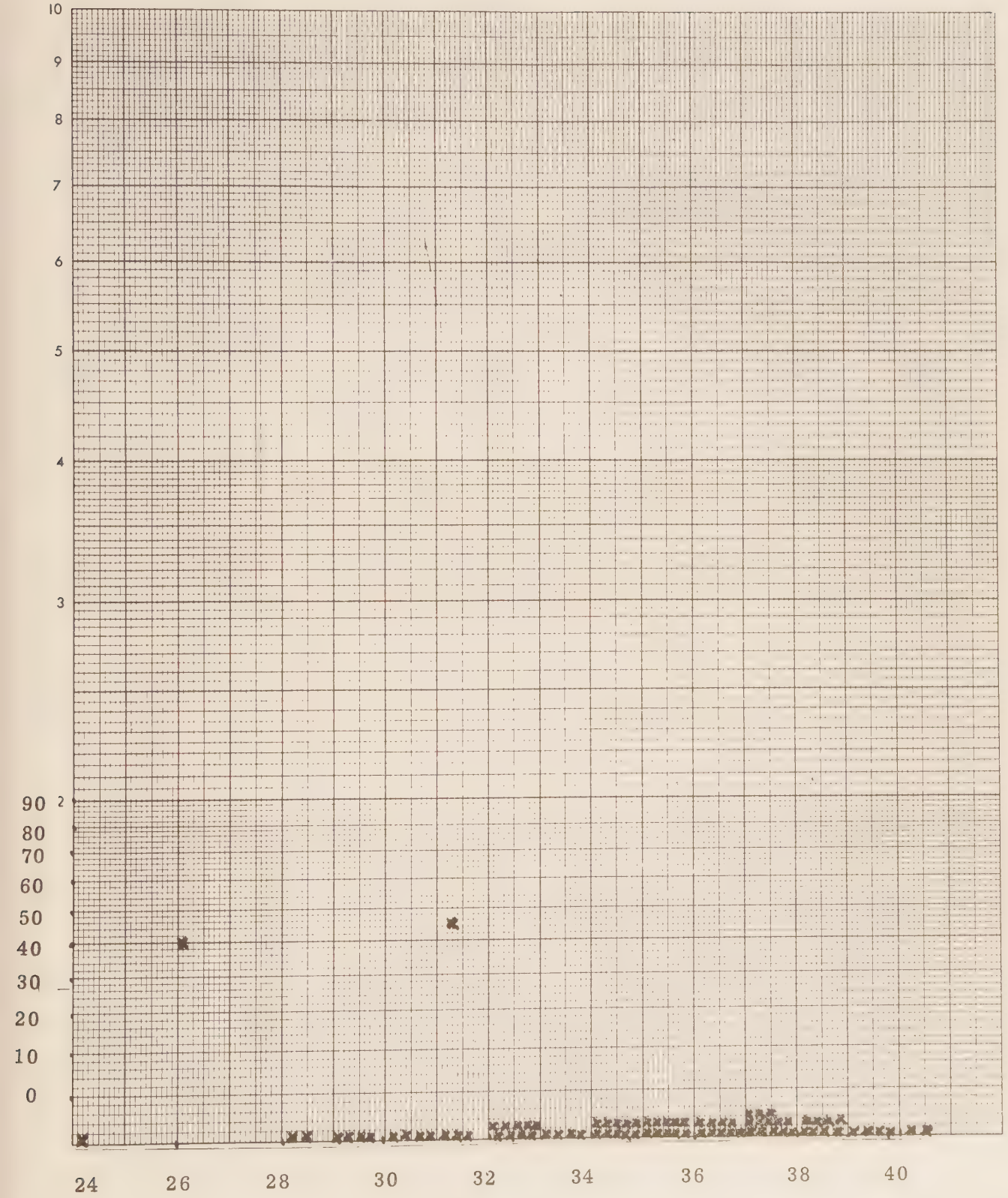
* Valeurs extrêmes observées.

Valeurs numériques des Ig A en mg/l, au 1er - 2ème jour en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



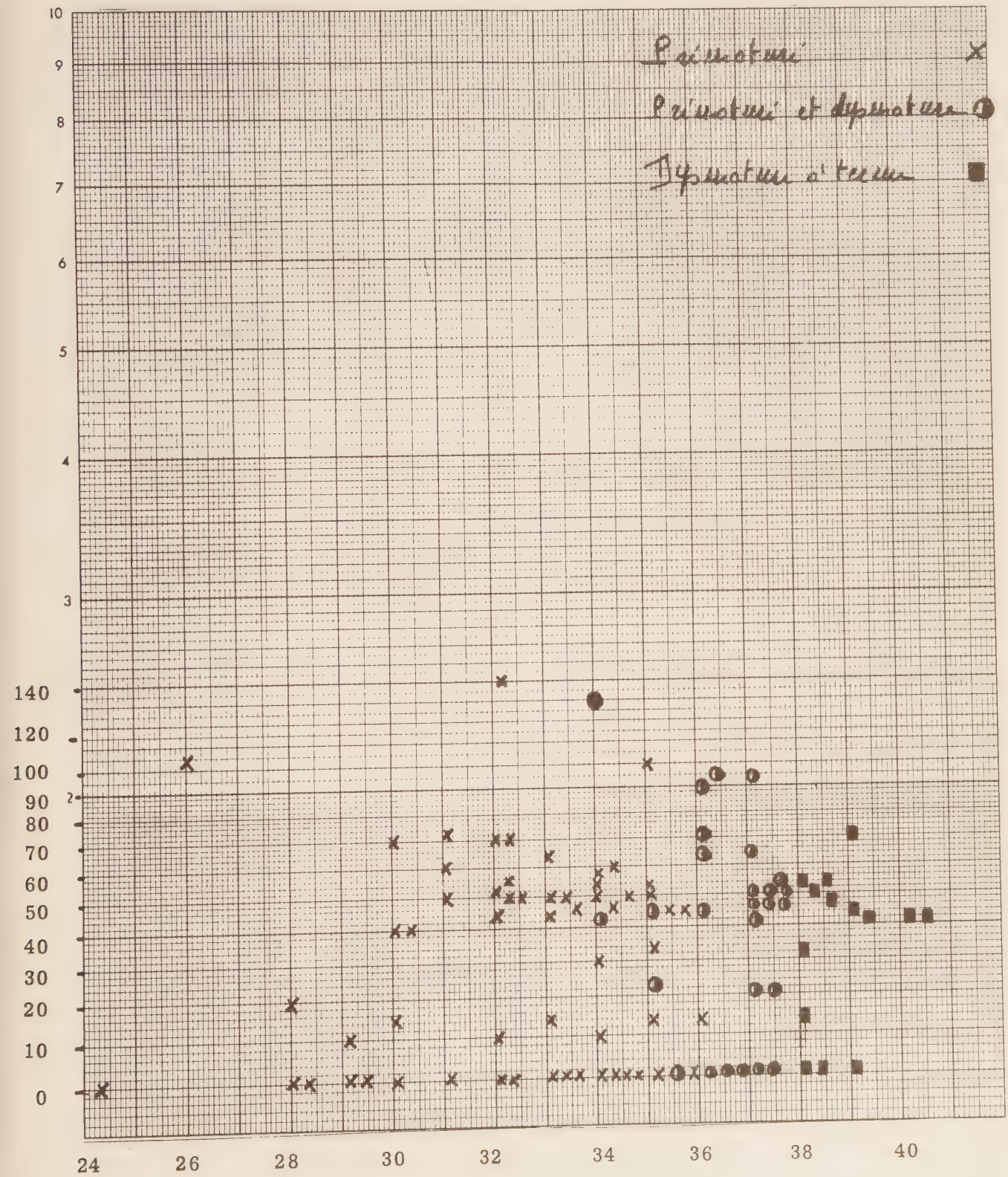
GRAPHIQUE 8

Valeurs numériques des Ig A en mg/l, au 5ème - 7ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



GRAPHIQUE 9

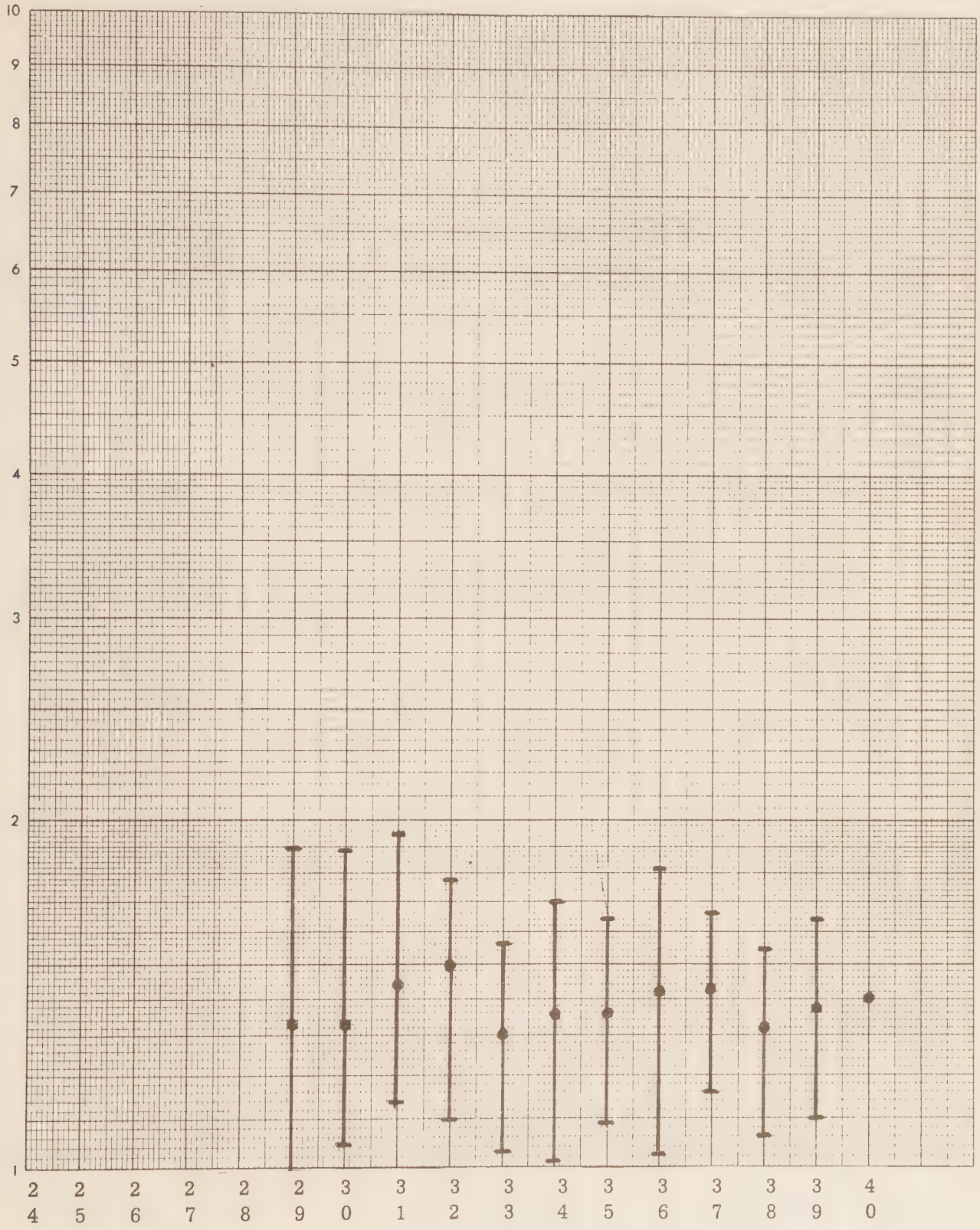
Valeurs numériques des Ig A en mg/l, au 21ème - 27ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines, chez les prématurés, prématurés et dysmatures, et dysmatures à terme.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

GRAPHIQUE 10

Valeurs moyennes et écart-types des Ig A en mg/l au 21ème - 27ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

GRAPHIQUE 11

LES Ig A

Les 2 premiers jours,(graphique 8) sur 87 sérums étudiés, on ne note la présence d'Ig A que dans 5 cas seulement : il s'agit probablement d'une transfusion placentaire comme nous le verrons au chapitre "DISCUSSION".

Au second prélèvement, (graphique 9) deux enfants sur 86 présentent des taux d'Ig A décelables (40 et 45 mg/l); ces deux enfants n'avaient pas d'Ig A lors du premier prélèvement. Chez ces deux prématurés, aucune cause infectieuse n'a pu être mise en évidence; ils étaient sous antibiotiques.

Lors de la 4è semaine, 74 enfants sur 100 ont des Ig A décelables; 26 en sont dépourvus (graphique 10).

Les taux moyens observés (graphique 11) à cette date, varient de 30 à 50 mg/l et ne paraissent pas influencés par la longueur de la gestation; les enfants prématurés paraissent aussi aptes à la synthèse des Ig A, que les dysmatures à terme. Cette constatation est bien illustrée par le graphique 10. Sur ce graphique les valeurs observées s'échelonnent de 10 mg/l à 140 mg/l, la majorité des enfants ayant des taux compris entre 10 et 75 mg/l (70 % des enfants).

- Ig M -

TABLEAU N° 10

Taux des Ig M en mg/l en relation avec le terme, aux 1er, 2è, 5è, 7è, 21è, 27è jours de vie.

- Valeur moyenne et déviation standard
- Les valeurs extrêmes sont également indiquées.

Date	Ier-2è jour			5è-7è jour			21-27è jour		
Age gestationnel	Moyenne	*	D.S.	Moyenne	*	D.S.	Moyenne	*	D.S.
28 S.	74 (67-80)	3	6	85 (70-100)	2	21	150 (120-180)	2	42
29 S.	39 (0-55)	4	26	97 (80-120)	4	17	152 (100-200)	4	49
30 S.	75 (45-100)	4	24	103 (30-260)	5	91	172 (100-250)	5	53
31 S.	74 (43-110)	3	33	105 (50-160)	3	77	165 (160-400)	3	122
32 S.	75 (25-140)	11	42	134 (40-300)	11	100	230 (100-450)	11	125
33 S.	62 (36-90)	5	19	100 (90-150)	6	32	271 (76-700)	6	234
34 S.	49 (22-110)	15	30	106 (25-240)	14	70	230 (110-340)	13	72
35 S.	53 (20-120)	11	27	123 (60-300)	11	77	242 (70-470)	11	126
36 S.	59 (40- 80)	8	15	125 (70-250)	9	54	337 (50-800)	9	230
37 S.	49 (0-100)	15	32	114 (0-400)	15	89	284 (95-800)	13	198
38 S.	74 (52-100)	8	14	117 (0-300)	8	94	251 (0-470)	8	146
39 S.	52 (40-75)	4	15.	96 (45-140)	4	39	312 (180-420)	4	103
40 S.	57 (50-65)	2	10	425 (50-800)	2	530	450 (400-500)	2	70

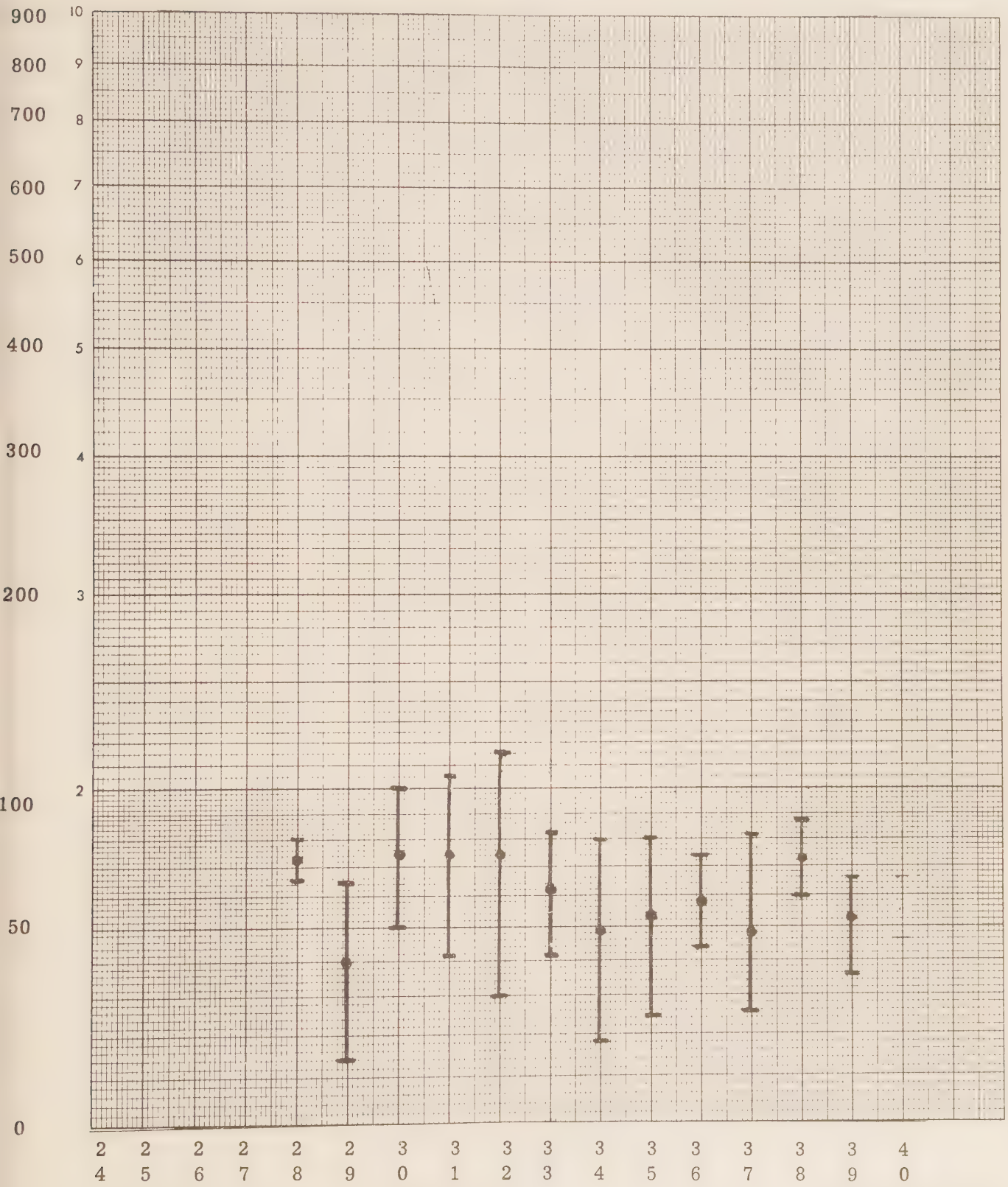
* Nombre de cas par tranche d'âge gestationnel.

TABLEAU N° 11

Valeurs moyennes des Ig M en mg/l, observées au cours des 4 premières semaines, chez les enfants groupés en 3 catégories selon leur âge gestationnel.

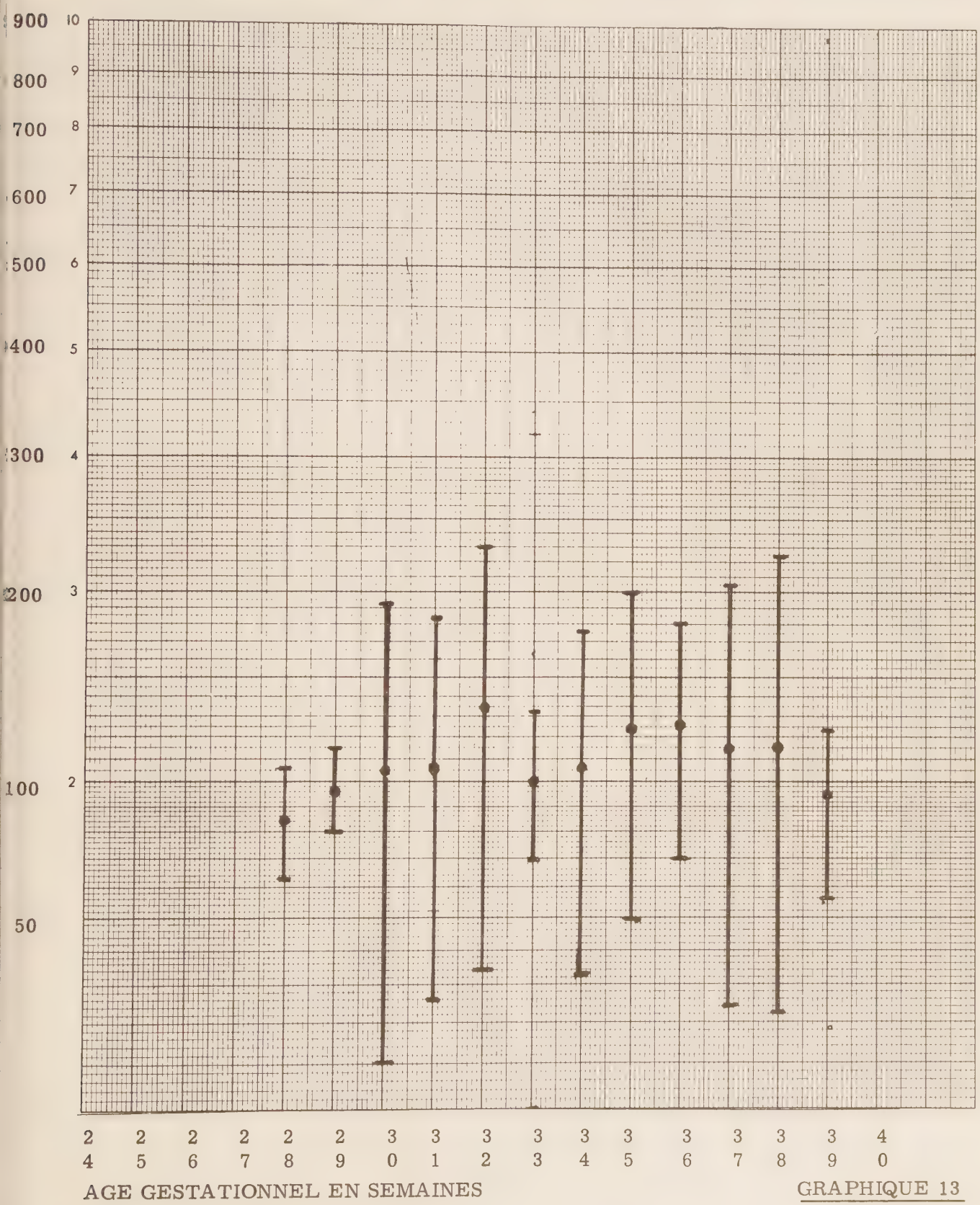
Age gestationnel	Dates de prélèvement		
	Ier jour	6è jour	4iè semaine
< 33 S.	67	104	173
33 - 34 S.	55	103	250
35 - 39 S.	57	115	285

Valeurs moyennes et écart-types des Ig M en mg/l, au 1er - 2ème jour en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



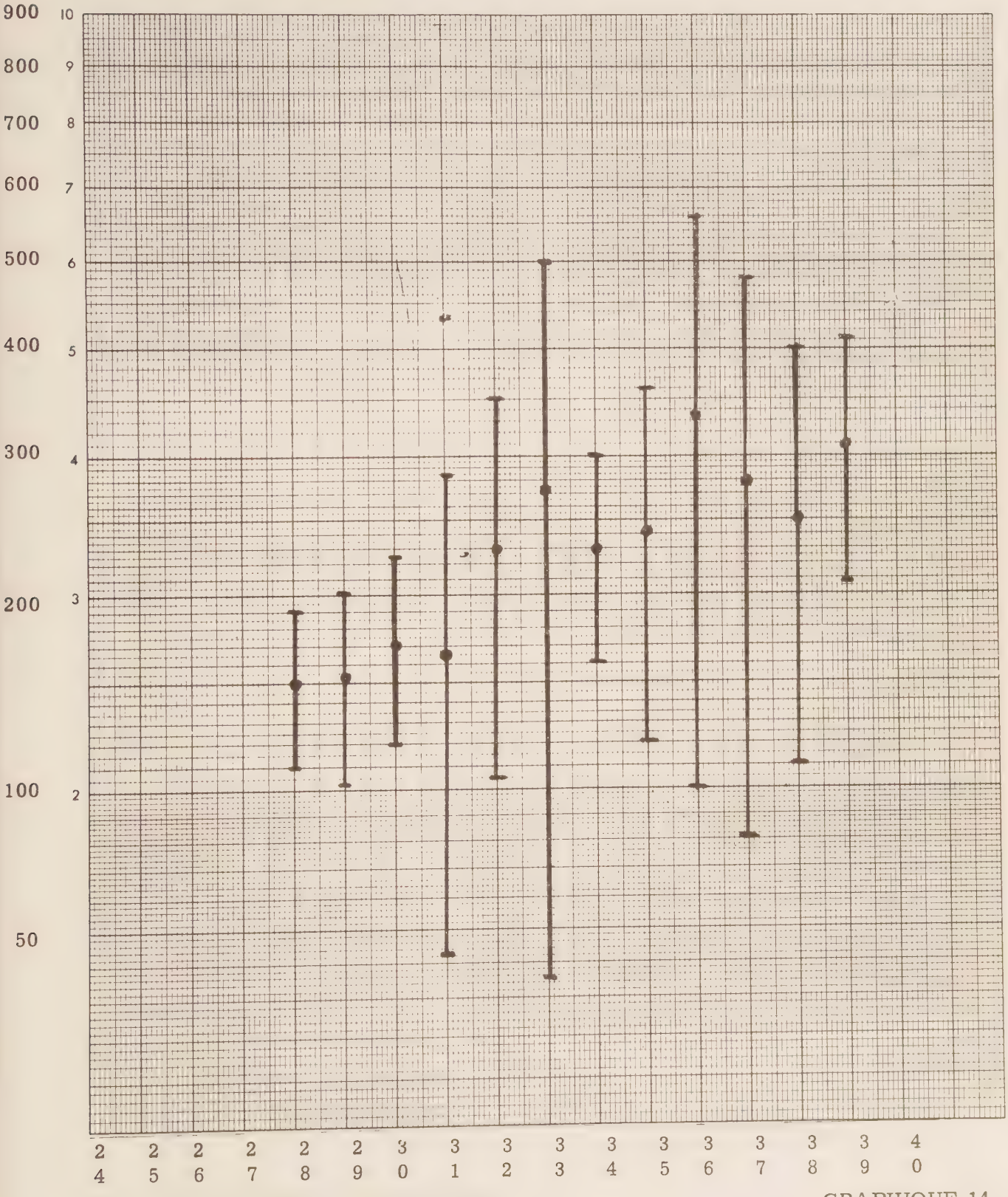
GRAPHIQUE 12

Valeurs moyennes et écart-types des Ig M en mg/l, au 5ème - 7ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



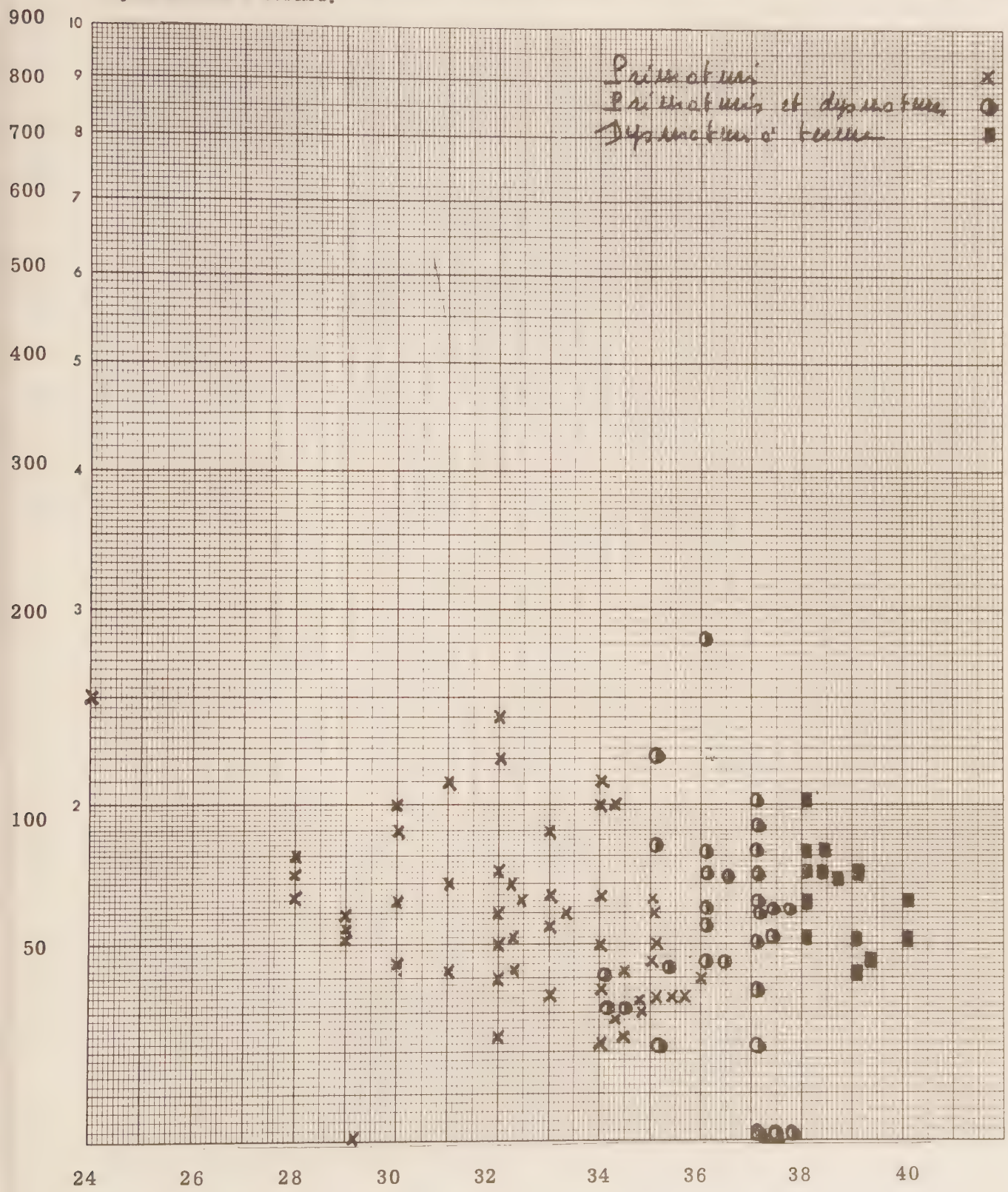
GRAPHIQUE 13

Valeurs moyennes et écart-types des Ig M en mg/l, au 21ème - 27ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines.



GRAPHIQUE 14

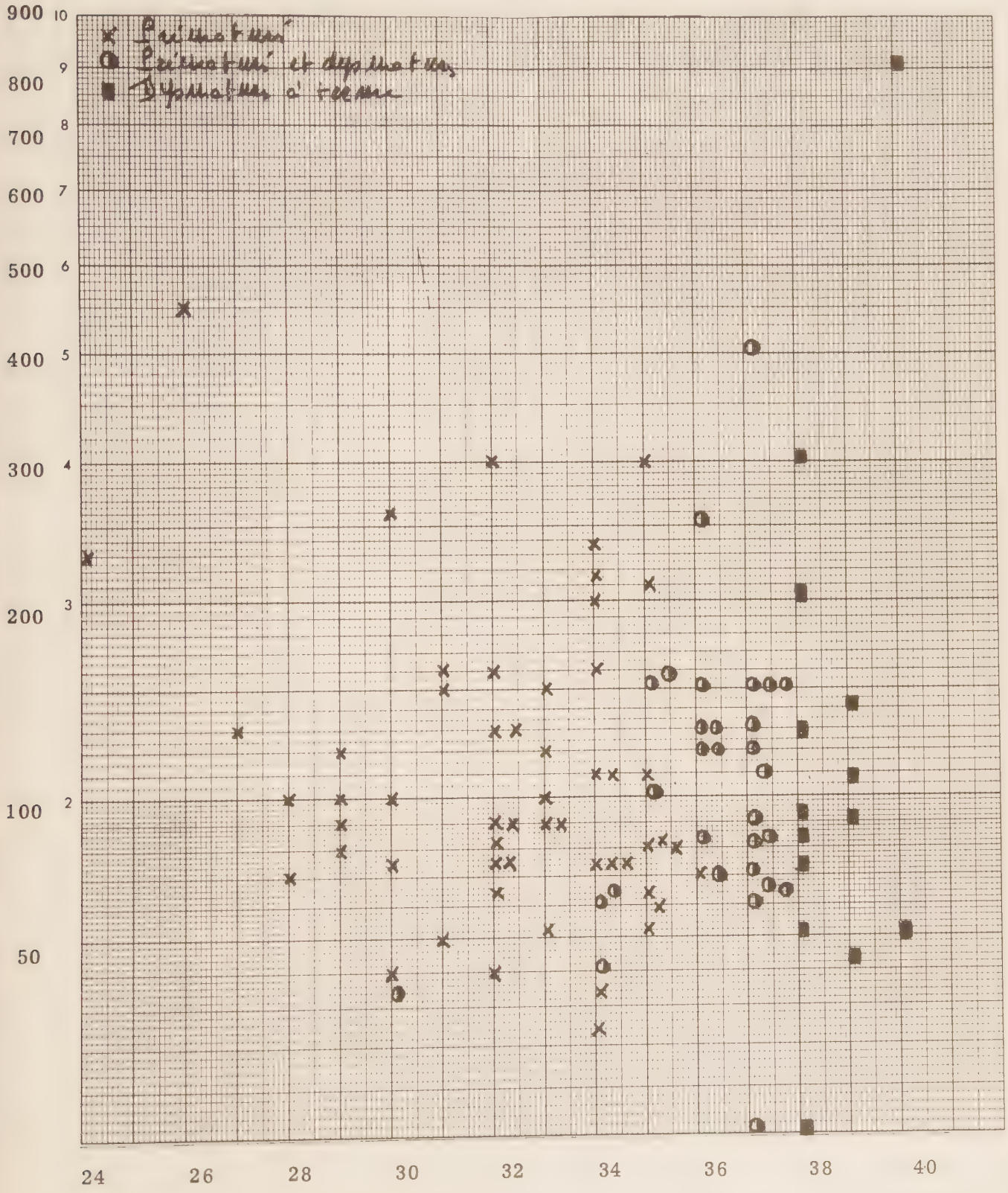
Valeurs numériques des Ig M en mg/l, au 1er - 2ème jour, en fonction de l'âge gestationnel, en semaines, chez les prématurés, prématurés et dysmatures, et dysmatures à terme.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

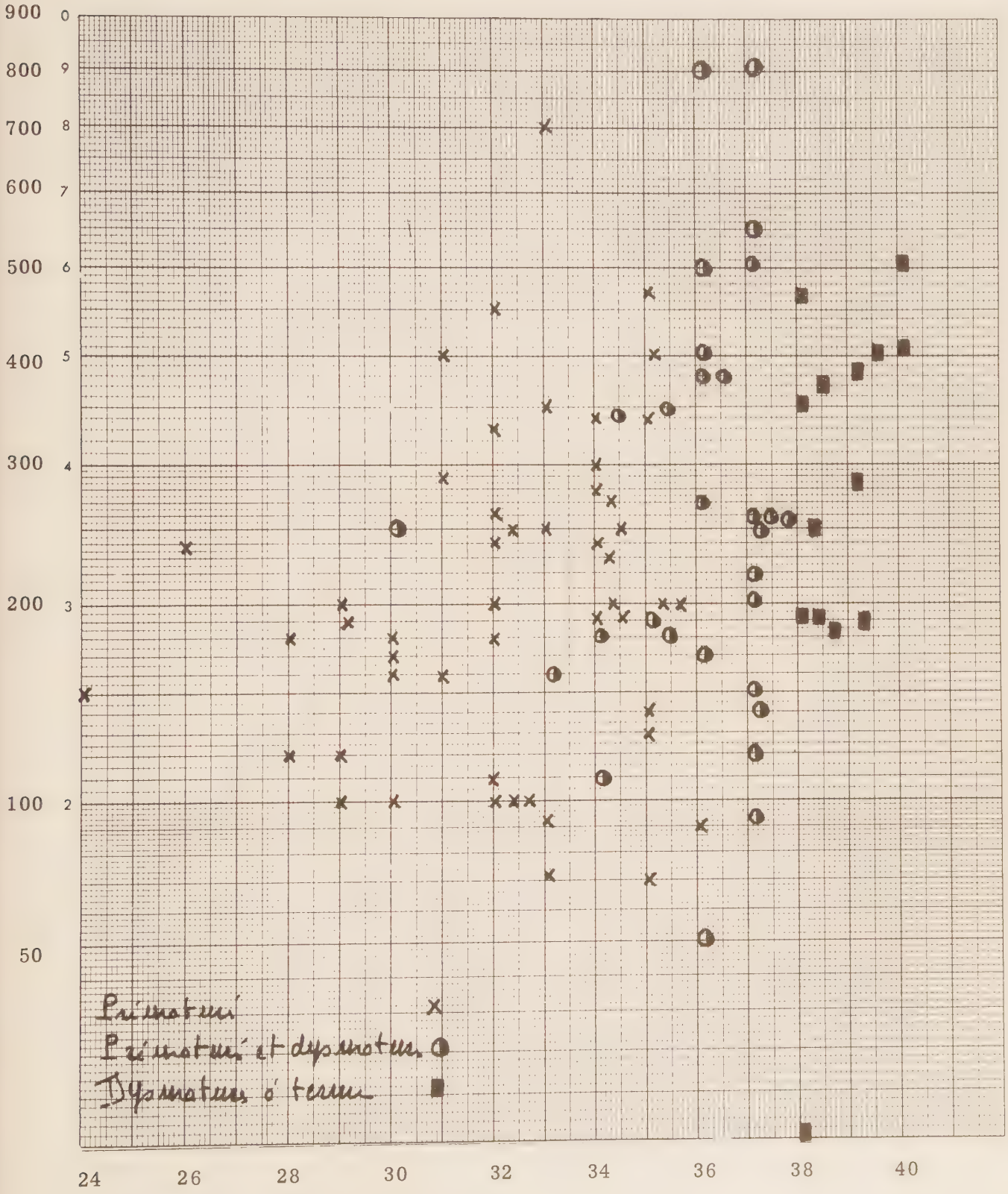
GRAPHIQUE 15

Valeurs numériques des Ig M en mg/l au 5ème - 7ème jour en fonction de l'âge gestationnel en semaine, chez les prématurés, prématurés et dysmatures, et dysmatures à terme.



GRAPHIQUE 16

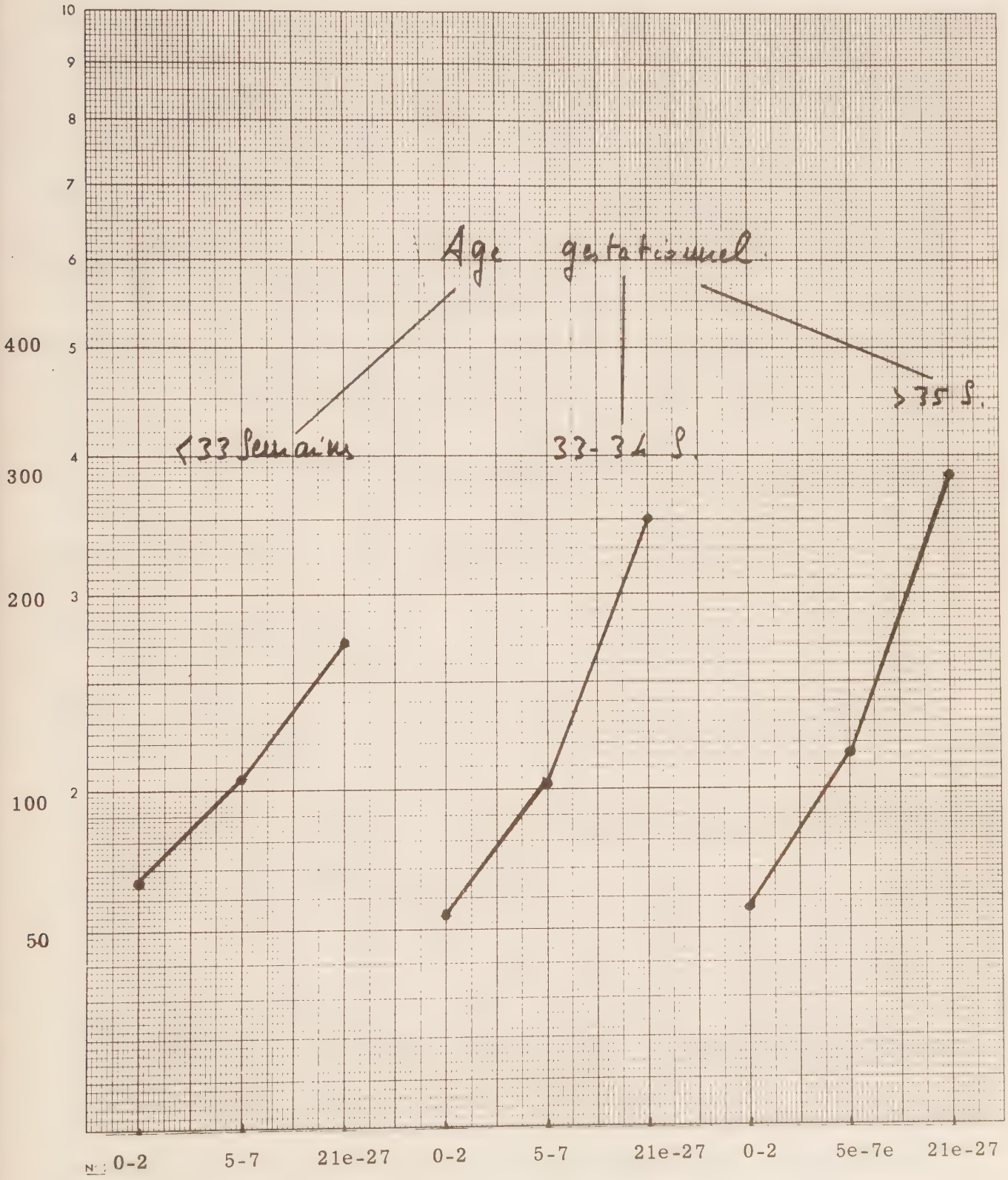
Valeurs numériques des Ig M en mg/l, au 21ème - 27ème jour, en fonction de l'âge gestationnel en semaines, chez les prématurés, prématurés et dysmatures, et dysmatures à terme.



AGE GESTATIONNEL EN SEMAINES

GRAPHIQUE 17

. Evolution des valeurs moyennes des Ig M en mg/l au cours du premier mois chez les enfants groupés en 3 catégories selon leur âge gestationnel.



AGE CHRONOLOGIQUE EN JOURS

GRAPHIQUE 18

LES Ig M

Lespremier et 2è jour

96 enfants ont été étudiés (graphique 12). Les valeurs moyennes sont comprises entre 40 et 75 mg/l. Les taux observés ne paraissent pas influencés par la longueur de la gestation.

On n'observe pas de différence importante entre les nouveau-nés prématurés et les dysmatures à terme, ainsi qu'il apparaît sur le graphique 15; on remarque que 3 enfants, nés à la 37è semaine, n'ont pas d'Ig M détectables. 21 enfants (soit 23 %) ont des Ig M supérieurs à 75 mg/l (maximum des niveaux moyens) parmi ceux-ci, l'un atteint 150 mg/l et un autre 180 mg/l.

Entre le 5è et le 7è jour

96 enfants ont été étudiés (graphique 13); deux ont été exclus des calculs des valeurs moyennes. Ces deux enfants, nés à la 40è semaine, présentaient, sans raison apparente, une différence considérable de leur taux d'Ig M. Cette restriction étant faite, les valeurs moyennes sont groupées entre 85 et 134 mg/l.

On ne note pas de différence entre les enfants prématurés et les dysmatures à terme, sur le graphique 16.

Vingt six enfants sur quatre vingt seize (soit 27%) ont des taux supérieurs à 134 mg/l.

Entre le 21è et le 27è jour

93 enfants ont été étudiés (graphique 14). Les valeurs moyennes s'échelonnent de 150 à 450 mg/l.

Si, comme précédemment, on émet des réserves pour les valeurs moyennes de la 40è semaine, où l'on ne dispose que de deux sérums, les valeurs deviennent groupées entre 150 et 337 mg/l.

Dans l'ensemble, de plus forts taux sont notés chez les enfants dont l'âge gestationnel dépassait 32 semaines.

Les taux moyens à la 4è semaine de vie varient chez ce groupe d'enfants entre 230 et 337 mg/l. Les valeurs sont nettement plus basses (150-170 mg/l) chez les enfants nés avant la 32è semaine.

26 enfants (soit 27%) ont des taux supérieurs à 337 mg/l (graphique 17)
10 enfants dépassent 450 mg/l dont 3 atteignent 7 et 800 mg/l.

Si l'on se réfère au graphique 18 où les enfants sont répartis en 3 catégories, selon leur âge gestationnel, on constate que si les niveaux initiaux sont identiques, les taux moyens à la fin du premier mois sont d'autant plus élevés que les enfants étaient proches du terme.

DISCUSSION

LES Ig G

Comme de nombreux auteurs (HOBBS 15, BERG 6, YEUNG 28) nous avons constaté qu'il existait une relation linéaire entre le logarithme de la concentration des Ig G à la naissance et l'âge gestationnel des nouveau-nés. Toutefois, dans notre étude, cette relation ne paraît nette qu'à partir de la 31è semaine de la gestation - graphique 1 -; les valeurs moyennes observées auparavant nous paraissent sujettes à caution vu le faible nombre de cas par tranches d'âge.

HOBBS (15) constate que les enfants nés avant la 32è semaine ont des taux d'Ig G inférieurs à 400 mg %.

Dans notre série (tableau n° 7), les valeurs moyennes sont plus élevées, sauf celle observée à la 29è semaine, qui est de 4,2 g/l; mais dans cette tranche d'âge, nous n'avons colligé que 4 enfants, dont les taux varient de 3,5 à 5,5 g/l. Les valeurs moyennes que nous avons déterminées (tableau 7) sont également supérieures à celles données par YEUNG(28) (tableau 6). Ce même auteur observe que les dysmatures ont des taux inférieurs à ceux des enfants dont le poids de naissance est normal pour l'âge.

Dans notre étude, nous n'avons pas fait les mêmes constatations, les enfants dysmatures ont, initialement, des taux identiques à ceux des enfants de même âge gestationnel et non dysmatures (graphique 4).

A l'inverse de YEUNG, également, nous n'avons pas constaté chez eux une décroissance plus rapide des Ig G (graphiques 5 et 6).

Nous constatations sur ce point rejoignent donc celles de ADDY (1) pour qui les dysmatures ont le même taux d'Ig G que les enfants dont le poids de naissance est en accord avec l'âge gestationnel.

Procédant de la même façon que BERG (6) nous avons groupé les enfants en 3 catégories d'âge gestationnel (graphique 7 et tableau 8); nous avons ainsi fait des constatations analogues à celles de cet auteur (tableau 1 - schéma 4) Il existe une bonne corrélation entre les taux moyens d'Ig G des enfants ainsi groupés et leur âge gestationnel.

Les valeurs moyennes sont d'autant plus hautes que les enfants sont plus proches de leur terme. Ultérieurement, au cours du premier mois, la décroissance des Ig G est d'autant plus marquée que les enfants étaient nés plus prématurés, avec des taux bas d'Ig G.

BERG, dans une étude ultérieure (7) insiste sur les relations existant entre le taux des Ig G maternels et celui des Ig G foetaux. Il précise que le rapport foeto-maternel des Ig G croît exponentiellement durant la grossesse. Ce rapport est en étroite corrélation à partir de la 37è semaine de gestation les Ig G foetaux à ce moment atteignant ou dépassant les Ig G maternels.

Dans notre étude, comme nous l'avons déjà signalé auparavant, les Ig G maternels n'ont pu être précisés que dans quelques cas et ce rapport foeto-maternel n'a pu ainsi être étudié.

Dans un cas (cf commentaires) nous avons observé qu'un enfant né à la 37è semaine avait un taux d'Ig G supérieur à celui de sa mère.

L'âge gestationnel auquel le foetus atteint le niveau maternel d'Ig G a été apprécié de différentes façons suivant les auteurs.

Ainsi, pour BERG, comme nous venons de le signaler, ce moment se situe à la 37è semaine; ALFORD (2) le place à la 27è semaine, GUSDON (12) à la 33è semaine(-schéma 1).

Dans notre étude, n'ayant pas systématiquement déterminé les taux maternels, nous ne pouvons apporter de précisions sur ce point.

LES Ig A

Dans notre étude, les Ig A n'apparaissent chez la majorité des enfants qu'à la 4è semaine (graphique 10).

Nos constatations rejoignent ainsi celles de plusieurs auteurs.

Ainsi, pour BERG (6), la plupart des enfants n'ont pas d'Ig A avant la 3è semaine (tableau 4).

ALLANSMITH (5), chez IO nouveau-nés à terme, ne constate pas d'Ig A à la naissance. Celles-ci apparaissent dans son étude entre le 5è et le 23è jour. Mais il reconnêt que les Ig A peuvent être décelés chez 2 à 5% des enfants normaux.

BLANKENSHIP (8) ne note pas dans sa série d'Ig A avant le 5è jour.

Pour ALFORD (2) les Ig A apparaissent à la 2è semaine de vie à un taux bas.

ROTHBERG (23) étudiant 12 prématurés, constate que les Ig A sont décelables entre le 7è et le 14è jour. Les taux ainsi observés sont comparés à ceux d'enfants nés à terme et sont semblables.

MILLER (19), chez 5006 nouveau-nés observe que dans 95% des cas les Ig A ne sont pas présents à la naissance.

DE LEMOS et GAUTIER (10) ne constatent d'Ig A qu'au 3è prélèvement fait entre le 8è et le 15è jour (cf. tableau 6 bis).

D'autres auteurs, par contre, ont des points de vue différents.

BRASHER (9) examinant 97 nouveau-nés, détecte des Ig A chez 29,9 % de ceux-ci, le taux moyen se situant à 2,6 %.

STIEHM (20) décèle des Ig A à la naissance chez un tiers des enfants normaux.

Cependant, il faut remarquer, comme nous l'avons mentionné auparavant, cet auteur a concentré les échantillons de sang, avant le dosage des Ig A.

Les valeurs moyennes que nous avons observées -tableau 9 - paraissent plus élevées que celles données par BERG (tableau 4). A la 4è semaine, 76 enfants sur IOO ont des Ig A détectables; les valeurs s'échelonnent de 10 à

140 mg/l. On ne constate pas de différence entre les enfants en fonction de leur âge gestationnel, les enfants les plus prématurés ayant des niveaux comparables à ceux proches du terme (cf. graphique 10).

Tous les auteurs ont insisté sur le phénomène de transfusion placentaire qui vient gêner l'interprétation des valeurs constatées à la naissance.

Ce phénomène est évoqué si on constate le Ier jour la présence d'Ig A généralement à un taux élevé, associée ou non à une élévation des Ig M. Dans certains cas les Ig A sont plus élevées que les Ig M. Dans tel contexte il est difficile d'éliminer la possibilité d'une infection. Et ce n'est que devant la décroissance de moitié des Ig A associée ou non à celle des Ig M, à un second prélèvement fait cinq jours ensuite que sera posé le diagnostic de transfusion placentaire. La fréquence de ce phénomène a été évaluée à 6,6 % par KORONES (17), à 11 % par STIEHM (27).

MILLER (19) étudiant 5006 nouveau-nés, décèle des Ig A chez 271 d'entre eux. Il estime que 40% d'entre eux ont subi une transfusion placentaire.

Dans notre étude, nous avons évoqué cette éventualité 5 fois soit dans 5,7 % des cas.

Voici les valeurs d'Ig A et d'Ig M que nous avons déterminées aux deux premiers prélèvements :

	Ig A g/l		Ig M g/l	
	Ier jour	5è jour	Ier jour	5è jour
Ier cas 2000 g. 36 S.	0,010	0	0,040	0,070
2è cas 2100 g. 37 S.	0,010	0	0,020	0,065
3è cas 1900 g. 38 S.	0,020	0	0,052	0,050
4è cas 2350 g. 39 S. $\frac{1}{2}$	0,015	0	0,050	0,110
5è cas 2100 g. 40 S.	0,010	0	0,065	0,050

Dans ces 5 cas les Ig A étaient à l'état de traces, ce qui limite la valeur de l'interprétation, les valeurs observées 5 jours plus tard étaient nulles; parallèlement les taux d'Ig M aux deux examens étaient dans les normes, les taux constatés au 2è prélèvement étaient plus élevés qu'au Ier sauf dans 1 cas.

KORONES (17) pour éviter cette contamination materno-foetale, conseille d'effectuer des prélèvements capillaires plutôt qu'au cordon.

Aucun de nos prélèvements n'a été fait au sang du cordon; ceci explique peut être la discordance entre nos constatations et celles de certains auteurs.

LES Ig M

En nous référant au graphique 12, nous constatons qu'il n'y a pas de différence de synthèse d'Ig M notable entre les enfants prématurés et les dysmatures à terme. Nos constatations rejoignent ainsi celles de BERG (6) et ALFORD (2) qui ne notent pas d'élévation significative des Ig M entre la 30è et la 40è semaine .

Ces mêmes auteurs notent que les Ig M s'élèvent de la 20è à la 30è semaine.

Nous ne pouvons tirer de notre étude les mêmes renseignements;avant la 32è semaine les valeurs moyennes que nous donnons nous semblent peu valables vu le faible nombre d'enfants par tranche d'âge gestationnel.

Les chiffres normaux d'Ig M à la naissance sont variables suivant les auteurs.

Ainsi ALFORD (2) donne comme valeur moyenne 11 mg/100 ml, BRASHER (9) 9,8 mg/100 ml, BLANKENSHIP (8) 13 mg/100 ml, KORONES (17) 8,2 mg/100 ml.

Les valeurs moyennes que nous avons constatées sont légèrement inférieures, étant toutes comprises, sauf dans un cas, entre 50 et 75 mg/litre. Elles sont identiques à celles données par DE LEMOS et GAUTIER (10), qui observent au cours des 4 premiers jours un taux moyen de 6,9 mg % (tableau 6 bis). Les auteurs, ayant comparé également des prématurés et des enfants à terme, ne notent pas de différence entre les deux groupes.

Sur le graphique 18, nous avons représenté l'évolution des valeurs moyennes d'Ig M après avoir regroupé les enfants en 3 catégories selon leur âge gestationnel.

Nos constatations rejoignent celles de BERG (6) (cf. schéma 5). Initialement le niveau moyen est identique chez les 3 groupes d'enfants. Mais, à la 4è semaine, les taux sont nettement plus élevés chez les enfants qui étaient les moins prématurés. Faut-il y voir une capacité de synthèse d'Ig M plus réduite chez les enfants les plus prématurés, ou une meilleure protection contre l'environnement microbien ?

Les valeurs moyennes données par BERG (tableau 3) sont supérieures à celles que nous avons constatées (tableau II).

DE LEMOS et GAUTIER (10) mentionnent également dans leur étude cette ascension moins nette des Ig M chez les prématurés.

ALFORD (2) et ALLANSMITH (5) observent que le taux des Ig M baisse entre le Ier et le 2è mois. Nous avons fait les mêmes constatations : au 40è jour, 23 enfants sur 58 présentaient des taux plus bas d'Ig M qu'à la 3è semaine.

ENFANTS SUSPECTS D'INFECTION

De même que nous avons mené une enquête auprès de sujets sains nous avons de la même façon étudié 80 enfants, choisis parce qu'ils étaient considérés comme suspects d'infection. Les critères qui précèdemment nous faisaient écarter certains enfants, nous les faisaient cette fois recruter (cf. Matériel d'Etude). Graphique I9.

Les prélèvements ont été effectués à 3 périodes :

- au cours des 48 premières heures
- entre le 5è et le 7è jour
- entre le 20è et le 30è jour.

Certains enfants ont eu 3 prélèvements. La plupart n'ont été étudiés qu'à une ou deux périodes.

I - AU COURS DES 48 PREMIERES HEURES

75 sérums ont été étudiés

36 enfants (soit 48%) avaient des taux d'Ig M inférieurs ou égaux à 75 mg/l limite supérieure des moyennes que nous avons observées chez les enfants normaux (77% de nos enfants témoins étaient dans ces limites).

Nous avons vu précédemment qu'il était difficile de préciser la limite supérieure des taux normaux d'Ig M à la naissance. ALFORD (2), comme beaucoup d'auteurs, fixe la limite de la normalité à 20 mg/100 ml.

Par contre, MILLER (19) ramène cette limite à 16 mg/100 ml.

En nous référant à ces données, nous constatons que 27 enfants (soit 36 %) ont des taux compris entre 75 et 160 mg/l. Dans notre série de références, 22% des enfants normaux se trouvaient dans cet intervalle, mais il faut souligner que la majorité des taux observés n'excédait pas 100 mg/l. 12 nouveau-nés (soit 16%) ont des taux dépassant 200 mg/l, les rendant ainsi très suspects d'infection sur ce seul critère. Parmi eux, 2 atteignaient 1000 mg/l et 1 120 mg/l.

Rappelons que aucun de nos enfants normaux n'atteignait 200 mg/l.

2 - ENTRE LE 5è et le 8è JOUR

27 sérums ont été étudiés.

11 enfants (soit 40% des cas) ont des valeurs égales ou inférieures aux taux moyens des enfants témoins, qui rappelons-le, s'échelonnent de 85 à 135 mg/l. ((La valeur moyenne observée à la 40è semaine nous parait trop sujette à caution pour être retenue comme valeur de référence).

Dans cet écart, se trouvaient 73% des enfants témoins.

- 8 enfants ont des taux compris entre 135 et 300 mg/l[1] (soit 33% des cas); alors que 20% des enfants témoins se trouvaient dans ces normes.

- 10 enfants (soit 27%) ont plus de 300 mg/l, dont 3 vont de 800 à 1100 mg/l. Dans le lot des enfants témoins, 7% seulement dépassaient 300 mg/l.

3 - ENTRE LE 20è et le 30è JOUR

24 sérums ont été étudiés.

12 enfants ont des taux inférieurs à 340 mg/l soit 50% des cas (alors que 73% des enfants normaux se trouvaient dans ces limites).

12 enfants (soit 50% des cas) ont des taux supérieurs à 340 mg/l[2]; 1 enfant atteignait 1,25 g/l/ Parmi le groupe témoin, 27 % des enfants dépassaient 340 mg/l, sans dépasser la limite de 800 mg/l.

---

(1) Valeur moyenne + 1 D.S. (BLANKENSHIP 8)

(2) Limite supérieure des valeurs moyennes observées; ce taux correspond également à ce que donne BLANKENSHIP comme valeur moyenne + 1 D.S.

Nous constatons ainsi que durant les premières 48 heures, 16% des enfants suspects ont des taux supérieurs à 200 mg/l, valeur au-delà de laquelle une infection est hautement suspectée.

Les mêmes constatations s'imposent au 5è jour. Près de 30% des enfants suspects d'infection dépassent les 300 mg/l, limite qui est dépassée que par 7% des enfants considérés comme indemnes.

Donc, au cours de la première semaine, l'étude des Ig M permet de mettre en évidence une différence notable entre les deux groupes d'enfants.

Par contre, à la 3è semaine, les résultats sont beaucoup plus difficiles à interpréter. L'ascension normale des Ig M vient gêner la comparaison. D'autre part, cette difficulté s'explique assez facilement du fait de la précoce antibiothérapie appliquée dès que certaines circonstances font craindre une infection à la naissance.

Deux exemples illustrent bien ce fait. Dans ces deux cas, une infection a été fortement suspectée à la naissance.

Ier cas :

V. Marius P.N. : 1240 g Terme : 32 semaines.

- Une infection urinaire chez la mère
- Cordon macéré à la naissance
- Ictère précoce : 51 000 G.B. avec 78% de P.N. le Ier jour
- Devant ce tableau, l'enfant a été mis sous Totapen - Gentamycine durant 19 jours.

Des dosages d'Ig M et d'Ig A ont été effectués à 3 reprises.

	Ig M	Ig A
Ier jour :	1 g/l	0,060 g/l
6è jour :	1,1 g/l	0,055 g/l
20è jour :	0,80 g/l	0,040 g/l

2è cas :

H. Carole P.N. : 1100 g Terme : 30 semaines.

On notait une rupture prématurée des membranes, de 9 jours; à la naissance le cordon était macéré, la bilirubine est montée à 163 mg/l à la 48è heure; à la même date sont apparues des pétéchies.

L'enfant a été mis dès la naissance sous Totapen-Gentamycine.

	Ig M :	Ig A
Ier jour :	1,20 g/l	0,21 g/l
IIè jour :	0,94 g/l	0,48 g/l
20è jour :	0,35 g/l	0

Chez ces deux enfants, aucun germe n'a pu être isolé, bien que l'infection ait été très probable.

La très forte élévation des Ig M le Ier jour et à un moindre degré des Ig A, est venue confirmer le bien fondé de la suspicion d'infection, résultant de données anamnestiques et cliniques.

Les taux observés au 2è prélèvement ont éliminé l'hypothèse d'une transfusion placentaire.

L'évolution ultérieure des Ig M et des Ig A a permis de vérifier l'efficacité de la thérapeutique mise en cours, les chiffres revenant dans les limites normales, du moins dans notre 2è cas.

Ainsi, de cette étude, nous pouvons conclure que si le dosage des Ig M ne peut différencier à lui seul les enfants normaux des enfants peut-être infectés, il représente néanmoins un bon examen d'appoint diagnostique. A lui seul cet examen ne peut prétendre se substituer aux données de l'enquête anamnestique et de l'examen clinique. En effet un dosage dans les limites de la normale ne peut éliminer une infection évoquée cliniquement.

Parmi les enfants présentant des taux d'Ig M peu élevés nous avons relevé :

- 5 infections hautement probables, mais non prouvées
- 2 foetopathies vraisemblables, mais non prouvées
- 1 foetopathie avec présence d'adénovirus dans la gorge et les selles
- 1 foetopathie, décédée au 20è jour avec présence dans les urines, de cellules à inclusion cytomégalique
- 1 septicémie à streptocoque. Le prélèvement a été fait à la 24è heure quelques heures après l'apparition des signes cliniques.
- 1 infection généralisée à staphylocoque, se manifestant au 10è jour de vie (7 jours après le dosage d'Ig M).

Par contre, la découverte des chiffres élevés,une fois levée l'hypothèse d'une transfusion placentaire, vient donner un argument supplémentaire au diagnostic, étayant une suspicion d'infection.

D'autre part, l'étude ultérieure de ces immunoglobulines permet de suivre l'efficacité de la thérapeutique mise en oeuvre, conjointement aux autres données biologiques et à l'examen clinique.

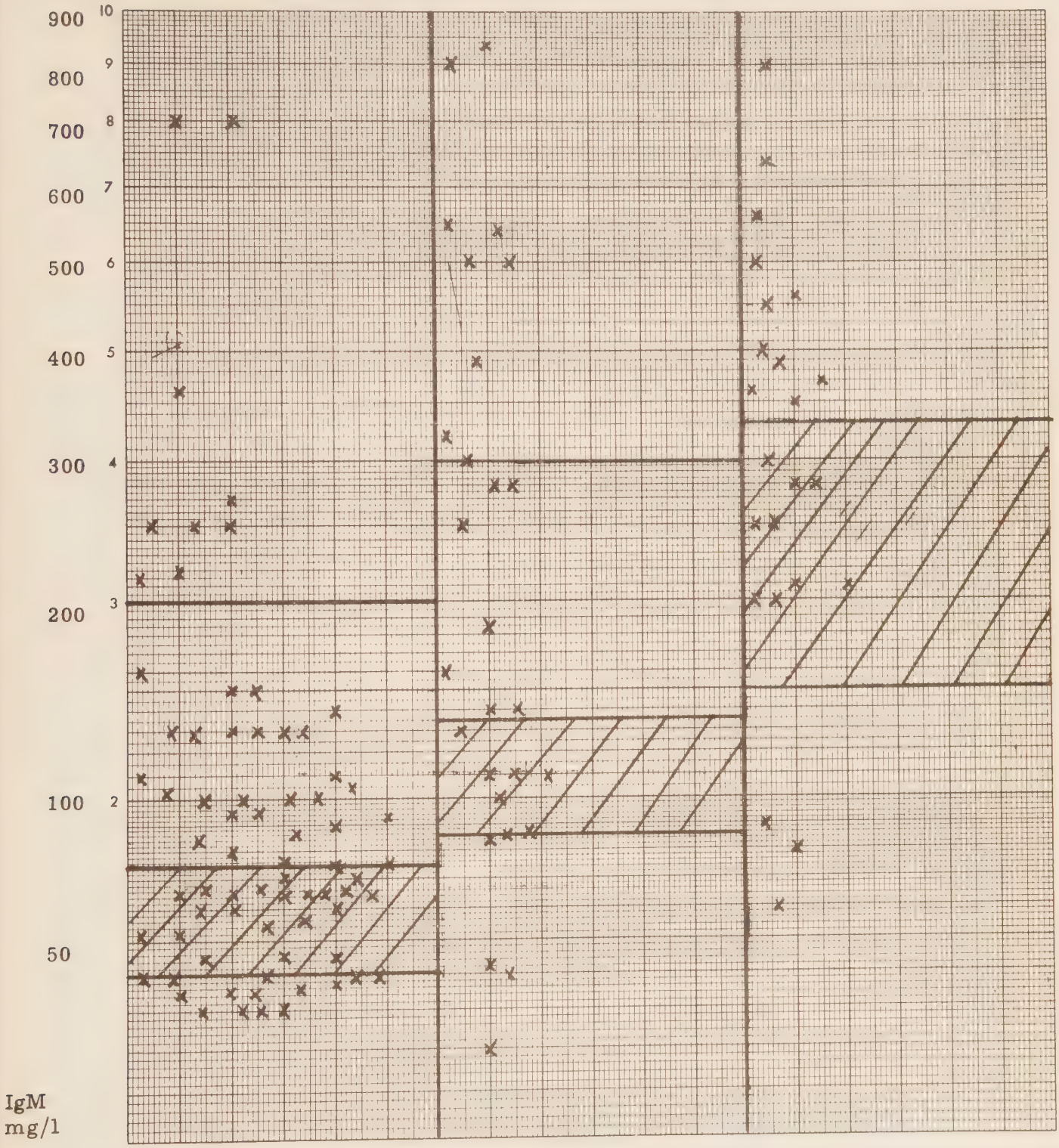
Si nous groupons ces résultats sur un tableau, nous obtenons les données suivantes :

Ier et 2è jour	⩽ 75 mg/l	75 - 160 mg/l	160-200 mg/l	> 200 mg/l
Témoins	77 %	22 %	1 %	
Suspects d'infection	48 %	36 %		16 %

5è - 7è jour	< 135 mg/l	136-299 mg/l	> 300 mg/l
Témoins	73 %	20 %	7 %
Suspects d'infection	40 %	33 %	27 %

20è - 30è jour	⩽ 340 mg/l	> 340 mg/l
Témoins	73 %	27 %
Suspects d'infection	50 %	50 %

Valeurs numériques des Ig M en mg/l observées au cours du 1er mois chez les enfants suspects d'infection. Les zones hachurées correspondent aux variations des valeurs moyennes observées chez les enfants normaux.



ENFANTS SUSPECTS D'INFECTION

GRAPHIQUE 19

LES ENFANTS INFECTES

Au chapitre précédent, nous avons discuté les variations des immunoglobulines chez les enfants suspects d'infection. Dans ce chapitre, nous avons rassemblé les résultats obtenus chez des sujets pour lesquels existait la preuve d'une infection. Dans tous les cas, l'étude des Ig M et des Ig A a été faite après l'apparition des signes cliniques, ou en même temps que la détection d'un agent infectieux. Demandés en fonction des besoins, ces examens n'ont pas le côté systématique des bilans précédents.

NOM	AFFECTION CAUSALE	PRELEVEMENT DATE	Ig M mg/l	Ig A mg/l
C. Françoise P.N. 2450 g T. 31 S. Née le 26.11.71	Foetopathie congénitale ?	4è j.	0,230	0
G. Florence I950 g 35 S. 25.11.71	Toxoplasmose congénitale ?	16è j. 21è j.	0,220 0,140	
L. Murielle 1640 g 33 S. 14.11.71	Toxoplasmose congénitale ?	4è j. 10è j. 32è j.	0,280 0,390 0,310	
L. Jacky 1100 g 27 S. 10.7.72	Listériose	Ier j.	0,390	0,550
B. Alain 2250 g 35 S. 10.12.70	Listériose	Ier j. 6è j. 13è j. 25è j.	0,042 0,350 0,400 0,180	0 0 0 0,045
M. Stéphane 1680 g. 4.7.72	Listériose	Ier j.	0,063	0

NOM	AFFECTION CAUSALE	PRELEVEMENT DATE	Ig M mg/l	Ig A mg/l
L. Laurence 1000 g 27 S.½ 29.6.72	Listériose	5è J.	0,350	0
R. 1400 g 34 S. 16.4.72	Listériose	2è j.	0,085	0
E. 1430 g 30 S. 15.4.72	Listériose	3è j.	0,22	0
G. 2160 g. 17.11.71	Listériose	3è j.	0,220	0,052
B. 1630 g. 30 S. 15.8.72	Listériose	Ier j. 10è j.	0 0,080	0 0
S. Valérie 2100 g 36 S. 6.10.72	Listériose	Ier j. 6è j. 20è j.	0,180 0,250 0,370	0 0 0,040
D. Paula 1650 g. 16.11.72	Foetopathie Rubéole cong. ?	5è j.	0,740	0,045
T. 1350 g 6.10.71	Septicémie et méningite à Klebsielle	16è j.	0,400	0,083
B. Laurent 1530 g 30S.½ 9.11.71	Septicémie à Klebsielle	6è j.	0,072	0
O. Céline 1450 g 31 S. 13.7.71	Septicémie à Streptocoque	6è j.	0,250	0,100
V.T. David 1600 g 17.11.71	Méningite à Staphylocoque	25è j.	0,780	0,240
D. 1750 g 33 S. 19.4.72	Septicémie à B. Fundiliformis	21è j.	0,190	0
R. 2000 g 34 S. 23.7.72	Septicémie à Coli.	2è J.	0,038	0
F. Frédéric 1390 g 29 S. 6.7.72	Méningite à G.-	5è j.	0,070	0

Le petit nombre de cas étudiés ne permet aucune exégèse. Aussi nous ne considérons cette enquête que comme un coup de sonde.

Dans le tableau suivant, nous avons groupé les résultats d'IgM et d'Ig A en fonction des dates de prélèvements :

AGE	Ig M mg/l	Ig A mg/l	AFFECTIONS CAUSALES	POIDS NAISSANCE	TERME
Ier jour	0,390	0,550	Listériose	1100 g.	27 S.
	0,042	0	"	2250	35
	0,069	0	"	1680	
	0	0	"	1630	30
	0,18	0	"	2100	36
2è jour	0,085	0	"	1400	
	0,038	0	Septicémie à Coli	2000	34
3è jour	0,220	0	Listériose	1430	30
	0,220	0,052	"	2160	
4è jour	0,230	0	Toxoplasmose ?	2450	31
	0,280	0	"	1640	33
5è jour	0,070	0	Méningite à G.-	1390	29
	0,350	0	Listériose	1000	27
	0,740	0,045	Rubéole ?	1650	
	0,072	0	Septicémie à Kl.	1350	30
	0,038	0	" Coli.	2000	34
6è jour	0,350	0	Listériose	2250	35
	0,250	0,100	Septicémie à Strepto	1450	31
	0,250	0	Listériose	2100	36
20è jour	0,37	0,040	Listériose	2100	36
21è jour	0,140	0	Toxoplasmose ?	1950	
	0,190	0	Septicémie à Fundiliformis	1750	
25è jour	0,180	0,045	Listériose	2250	
	0,780	0,240	Méningite à Staphylo.	1680	

Aux 2 premiers jours les Ig M sont anormales une fois et les Ig A une fois (un cas de listériose). S'agit-il ici d'une perméabilité placentaire amenant un apport d'immunoglobulines maternelles ? Dans ce cas cette perméabilité est-elle

fonction de l'altération du placenta ? Le placenta, en fait, travaille-t-il pour son propre compte à l'élaboration d'Ig M, comme l'ont envisagé De LEMOS et HOMBERGER (10) ?

Ces questions trouveront des réponses après une longue étude du placenta, et de la sérologie mère-enfant.

Dans un autre cas de listériose, les Ig M sont un peu élevés, sans toutefois atteindre le seuil de 200 mg/l.

Aux 3è et 4è jours on note des taux d'IgM situés dans les limites supérieures et pas ou peu d'Ig A. Cette notion se retrouve à propos des prélèvements faits le 5è et le 6è jour. Si nous rassemblons les données recueillies entre le 3è et le 6è jour, sur 11 cas, nous relevons 1 taux d'Ig M très anormal, 2 supérieurs à nos normes, 6 limites et 2 normaux (septicémie à Klebsielle et à Coli.

Au 21è jour, l'interprétation des résultats est presque impossible. En revanche, la surveillance des Ig M est probablement intéressante. C'est le cas de B. Alain (Listériose) qui montre au 13è jour un taux encore fort d'Ig M alors qu'au 21è jour tout est normal. Nous avons peut-être, par ces dosages, un moyen supplémentaire de contrôler l'efficacité d'une thérapeutique.

Si les I9 enfants de ce groupe ne permettent de tirer aucune conclusion définitive, ils amènent à se poser quelques questions.

Un prématuré infecté peut l'être avant l'accouchement, pendant, ou après (lor (lors de son hospitalisation).

Si l'infection est anté-natale, le délai entre l'infection du foetus et l'accouchement conditionne évidemment l'ampleur de la réponse immunitaire. A ce sujet, il serait intéressant de comparer statistiquement les résultats obtenus chez les foetus atteints de toxoplasmose congénitale (infection de longue durée) et chez les listérioses néonatales (infection de courte durée).

La nature du germe joue aussi certainement un rôle car le pouvoir immunitaire des différents antigènes n'est pas le même. Enfin, il ne faut pas oublier que le traitement, en réduisant l'infection, atténue la charge antigénique.

Si l'infection a lieu le jour même ou la veille de l'accouchement, il faudra attendre quelques jours avant de voir apparaître la réponse immunitaire. Enfin sous traitement les choses évoluent différemment. Il faut multiplier les prélèvements.

Une dernière question doit être posée. La perméabilité placentaire a probablement plusieurs causes. Le placenta doit donc être regardé systématiquement.

En résumé :

Des sujets infectés, surtout avec des agents microbiens, peuvent avoir des taux d'Ig M normaux, soit transitoirement, soit tout au long de la période d'observation. Un taux isolé normal n'a donc pas de signification absolue.

Seule une surveillance répétée peut, dans le cas où les Ig M répondent à la sollicitation antigénique, aider à confirmer le diagnostic d'infection, et à surveiller l'action thérapeutique.

CONCLUSIONS

1°) Le premier but de notre étude a été d'essayer de préciser les chiffres normaux d'immunoglobulines observés chez l'enfant de petit poids, qu'il soit prématuré, dysmature à terme ou qu'il associe ces deux critères, éventualité souvent rencontrée.

a) Les Ig G sont transmises par la mère au foetus. Chez l'enfant né à terme le taux des Ig G à la naissance est d'autant plus important que celui de la mère est élevé.

Chez le prématuré les taux observés à la naissance sont en rapport avec la durée de la gestation. Comme les autres nous avons noté une relation linéaire entre le logarithme de la concentration d'Ig G et l'âge gestationnel.

Le dysmature a le même taux initial d'Ig G que le prématuré, pour un âge gestationnel identique.

Les prélèvements effectués à la 4è semaine objectivent une baisse du taux des Ig G en rapport avec la durée de leur demie vie qui est de 30 jours à cette période. Lorsque les taux trouvés à la naissance sont déjà bas, les prélèvements que nous avons effectués vers le 2è, 3è, ou 4è mois de la vie, nous ont montré des taux inférieurs à 2 g/l, niveau critique ou apparaît un risque d'infection.

b) A l'inverse, des Ig G, les Ig A et les Ig M ne traversent pas le placenta et sont donc le résultat d'une synthèse active.

→ Hormis l'éventualité d'une transfusion placentaire, les Ig A ne sont pas habituellement décelées à la naissance. Leur synthèse débute dans les jours qui suivent.

Dans notre étude, 5 % seulement des enfants avaient des Ig A décelables au 5è jour. Par contre à la 4è semaine, 76% des enfants avaient débuté cette synthèse. Les taux moyens observés à cette date varient de 30 à 50 mg/l et ne paraissent pas influencés par la longueur de la gestation.

- Synthétisées activement durant la vie foetale, les Ig M sont détectées dans la quasi totalité des cas à la naissance. Les taux que nous avons constatés ne paraissent pas influencés par la longueur de la gestation. Les valeurs moyennes sont comprises entre 40 et 75 mg/l. Dans un seul cas la valeur de 180 mg/l a été atteinte.

Après la naissance, la capacité de synthèse des Ig M paraît d'autant plus faible que la gestation a été brève.

2°) Les relations entre l'infection et les Immunoglobulines ont été le deuxième volet de notre travail.

Ainsi, une étude des Ig M a été faite chez 80 enfants soupçonnés d'infection sur des critères cliniques, biologiques ou anamnestiques. Au cours des 48 premières heures, 16 % de ces enfants avaient des taux d'Ig M supérieurs à 200 mg/l, taux limite au-delà duquel une infection doit être évoquée, une fois levée l'hypothèse d'une transfusion placentaire. Aucun de nos témoins considérés comme normaux n'atteignait ce seuil.

L'ascension normale et progressive des Ig M dès les premiers jours de la vie rend difficile l'interprétation d'un résultat isolé à partir du 15è jour. Cependant, lors du 2è prélèvement fait entre le 5è et le 7è jour, nous avons constaté une notable différence dans les valeurs observées entre les sujets normaux et ceux suspects d'infection.

De cette étude nous pouvons tirer les conclusions qui suivent :

Lorsque certains critères font suspecter une infection, la découverte de valeurs élevées d' Ig M renforce cette suspicion et invite à poursuivre les

investigations. Par contre, l'existence de valeurs normales chez des sujets suspects d'infection, n'écarte en aucun cas l'éventualité d'une infection.

En effet, certains enfants peuvent avoir des taux d'Ig M normaux malgré une infection prouvée.

Un taux isolé normal n'a pas de signification absolue. En effet, plusieurs facteurs sont en cause, tels que la date de l'infection par rapport au prélèvement, la nature de l'agent infectieux, son pouvoir antigénique.

Ces différents facteurs conditionnent le délai d'apparition et l'importance de la réponse immunitaire.

C'est pourquoi nous attachons de l'importance aux examens répétés. Ils permettent de mettre en évidence, lorsque l'infection est récente, une augmentation des Ig M, et aussi dans certains cas des Ig A. Ils permettent également de suivre l'efficacité de la thérapeutique instituée.

Nous nous servons des Ig A essentiellement pour éliminer une transfusion placentaire.

Mais une étude plus ample des infections néo-natales permettrait peut-être de leur attribuer un rôle plus important.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur P. SATGE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur H. JEROME

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1.- ADDY D.P.,
Cord sérum IgG in levels in "Small for dates" babies.
Archives of disease in Childhood I970, vol.45 n° 244, p.809-8I0.

2 - ALFORD C.A.,
Immunoglobulin determinations in the diagnosis of fetal infection.
Pediatric Clinics of North America I97I, Vol.18, n° 1, p.99-112.

3 - ALFORD C.A.,
Subclinical central nervous system disease of neonates. A prospective study of infants born with increased levels of Ig M.
Journal of Pediatrics, Vol. 75, n° 6, p. 1167-1178. (I969)

4 - ALFORD C.A.,
Infections in newborn infants.
New England Journal of Medecine, vol. 7277, n° 9, I967.

5 - ALLANSMITH M.,
The developpement of immunoglobulin levels in man.
Journal of Pediatrics I968, vol.72, n° 2, p. 276.

6 - BERG T.,
Immunoglobulin levels in infant with low birth weights
Acta Paediatrica Scandinavica I968, vol. 57, n° 5 p. 369.

7 - BERG T. et Coll.,
The foetal developpement of serum levels of Ig G and Ig M
Acta Paediatrica Scandinavica I969, vol. 58 n° 6 p. 577.

8 - BLANKENSHIP W.J. et Coll.,
Serum gamma-M globulin responses in acute neonatal infections and their diagnostic significiance.
Journal of Pediatrics, vol. 75 n° 6 p. 1271.

9 - BRASHER et Coll.,
IgA and Ig M in umbilical cord serum.
Journal of Pediatrics I969, vol. 74 n° 5 p. 784.

10 - DE LEMOS et Coll.,
Influence de la rupture prolongée des membranes et des infections de la période néonatale sur les Ig M sériques du nouveau-né.
Journal Suisse de Médecine I972, vol. 102, n° 14 p. 505.

11 - DESMONTS G. et COUVREUR J.,
L'expression clinique de l'infection chez le nouveau-né; toxoplasmose congénitale.
XXIè Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française p. 451.

12 - GUSDON.
Foetal and maternal immunoglobulin levels during pregnancy.
Am. Jal. Obst. Gyn. I969, vol. 103, n° 7.

13 - HAIDER S.A.,
Serums Ig M in diagnosis of infection in the newborn.
Archives of disease in childhooddI972, vol. 47, n° 253, p. 382.

14 - HAY F.C.,
The transfert of Human Ig G subclasses from mother to foetus.
Clin. Exp. Immuno. I97I, vol. 9, n° 3, p. 355.

15 - HOBBS J.R. et Coll.,
Serum gamma-G-Glogulin levels and gestational age in premature babies.
The Lancet Vol. I, I967, p. 757.

16 - JONES
Immunoglobulins in fetal serum.
Jal Obst. Gyn. Brit. Com. I969, vol. 76, p. 41

17 - KORONES S.B. et Coll.,
Neonatal Ig M response to acute infection.
Journal of Pediatrics, vol. 75, n° 6 p. 1261

18 - MAC CRACKEN G.H. et Coll.,
Evaluation of radial diffusion plate method for determining serum immunoglobulin levels in normal and congenitally infection infants.
Jal of Pediatrics I969, vol. 75, n° 6 p. 1204.

19 - MILLER J. et Coll.,
Quantitation of cord serum Ig M and Ag A as a screening procedure to detect congenital infection : results in 5006 infants.
Jal of Pediatrics vol. 75 n° 6 p. 1287.

20 - PAUPE J. et MEYER B.,
Les immunoglobulines chez le foetus et le nouveau-né.
Pathologie - Biologie, I969, vol. I7, n° 1-2, p. 87-96 et n° 3-4 p.191-209.

21 - PAUPE J. et RENOUX M.,
Les Immunoglobulines et la réaction immunitaire.
Edité par les Laboratoires Diamant.

22 - REMINGTON J.R.,
Tre present status of the Ig M fluorescent antibody technique in the diagnosis of congenital toxoplasmosis.
Jal of Pediatrics I969, vol. 75 n° 6 p. 1116.

23 - ROTHBERG R.M.,
Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first weeks of life of premature infants.
Jal of Pediatrics, I969, vol. 75 n° 3 p. 391.

24 - SELIGMANN M. et KLEIN M.,
Structure et activité biologique des immunoglobulines humaines.
Revue du Praticien I97I, t.XXI n° 6 p. 883.

25 - SEVER J.L. et Coll.
Cord Immunoglobulins in a middle class Caucasian population.
Journal of Pediatrics I969, vol. 75 n° 6 p. 1224.

26 - SOREZ J.P.,
Intérêts du dosage des Immunoglobulines sériques en pédiatrie.
Thèse Lille I97I.

27 - STIEHM et Coll.,
Cord macroglobulins in intra-uterine infections.
New England Journal of Medicine I966, vol. 275 n° I8 p. 976.

28 - YEUNG C.Y. etg Coll.,
Serum gamma G-Globulin Levels in normal, premature, post-mature and "small for dates" newborn babies.
The Lancet I968, p. 1167.